

IQWiG-Berichte – Nr. 299

**Dulaglutid –
Nutzenbewertung
gemäß § 35a SGB V**

Dossierbewertung

Auftrag: A15-07
Version: 1.0
Stand: 29.04.2015

Impressum

Herausgeber:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema:

Dulaglutid – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Auftraggeber:

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags:

02.02.2015

Interne Auftragsnummer:

A15-07

Anschrift des Herausgebers:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
Im Mediapark 8 (KölnTurm)
50670 Köln

Tel.: +49 (0)221 – 35685-0

Fax: +49 (0)221 – 35685-1

E-Mail: berichte@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

Medizinisch-fachliche Beratung:

- Andreas Barthel, Endokrinologikum Ruhr, Bochum

Das IQWiG dankt dem medizinisch-fachlichen Berater für seinen Beitrag zur Dossierbewertung. Der Berater war jedoch nicht in die Erstellung der Dossierbewertung eingebunden. Für die Inhalte der Dossierbewertung ist allein das IQWiG verantwortlich.

An der Dossierbewertung beteiligte Mitarbeiter des IQWiG¹:

- Anette ten Haaf
- Ulrike Mikulić
- Dorothea Gechter
- Andreas Gerber-Grote
- Ulrich Grouven
- Thomas Kaiser
- Petra Kohlepp
- Sarah Mostardt
- Regine Potthast

Schlagwörter: Dulaglutid, Diabetes Mellitus – Typ 2, Nutzenbewertung

Keywords: Dulaglutide, Diabetes Mellitus – Type 2, Benefit Assessment

¹ Aufgrund gesetzlicher Datenschutzbestimmungen haben Mitarbeiter das Recht, ihrer Namensnennung nicht zuzustimmen.

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	vii
Abbildungsverzeichnis	x
Abkürzungsverzeichnis	xi
1 Hintergrund	1
1.1 Verlauf des Projekts	1
1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung	1
1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
2 Nutzenbewertung	3
2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung	3
2.2 Fragestellungen	16
2.3 Fragestellung A: Dulaglutid-Monotherapie	18
2.3.1 Informationsbeschaffung und Studienpool.....	18
2.3.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen	18
2.3.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens	18
2.3.4 Liste der eingeschlossenen Studien.....	19
2.4 Fragestellung B: Dulaglutid in der Zweifachkombination mit einem OAD	20
2.4.1 Informationsbeschaffung und Studienpool.....	20
2.4.1.1 Eingeschlossene Studien.....	20
2.4.1.2 Studiencharakteristika.....	21
2.4.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen	33
2.4.2.1 Eingeschlossene Endpunkte.....	33
2.4.2.2 Verzerrungspotenzial.....	34
2.4.2.3 Ergebnisse.....	36
2.4.2.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren.....	43
2.4.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens	43
2.4.3.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene	44
2.4.3.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen	46
2.4.4 Liste der eingeschlossenen Studien.....	48
2.5 Fragestellung C: Dulaglutid in der Dreifachkombinationstherapie mit 2 OAD	50
2.5.1 Informationsbeschaffung und Studienpool.....	50
2.5.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen	54
2.5.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens	54

2.5.4	Liste der eingeschlossenen Studien.....	54
2.6	Fragestellung D: Dulaglutid in Kombination mit Insulin mit oder ohne OAD ..	55
2.6.1	Informationsbeschaffung und Studienpool.....	55
2.6.1.1	Eingeschlossene Studien.....	55
2.6.1.2	Studiencharakteristika.....	56
2.6.2	Ergebnisse zum Zusatznutzen	64
2.6.2.1	Eingeschlossene Endpunkte.....	64
2.6.2.2	Verzerrungspotenzial	66
2.6.2.3	Ergebnisse.....	68
2.6.2.4	Subgruppen und andere Effektmodifikatoren.....	76
2.6.3	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens	78
2.6.3.1	Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene	78
2.6.3.2	Gesamtaussage zum Zusatznutzen	81
2.6.4	Liste der eingeschlossenen Studien.....	83
2.7	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens – Zusammenfassung	85
2.8	Kommentare zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers	86
2.8.1	Darstellung der einzelnen Fragestellungen im Dossier	86
2.8.2	Kommentar zur Fragestellung A: Dulaglutid-Monotherapie	88
2.8.2.1	Kommentar zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Modul 3 A, Abschnitt 3.1).....	88
2.8.3	Kommentar zur Fragestellung B: Dulaglutid in der Zweifachkombination mit einem OAD.....	89
2.8.3.1	Kommentar zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Modul 3 B, Abschnitt 3.1).....	89
2.8.3.2	Kommentar zur Darstellung von Nutzen und Zusatznutzen (Modul 4 B).....	89
2.8.3.2.1	Fragestellung / Einschlusskriterien	89
2.8.3.2.2	Methodik zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise sowie zur Informationssynthese und -analyse	91
2.8.3.2.3	Methodik und Ergebnisse der Informationsbeschaffung	93
2.8.3.2.4	Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	98
2.8.3.2.5	Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien.....	98
2.8.3.2.6	Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – nicht randomisierte vergleichende Studien	104
2.8.3.2.7	Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – weitere Untersuchungen.....	104
2.8.3.2.8	Kommentar zur abschließenden Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens.....	104

2.8.3.2.9	Kommentar zur Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte	106
2.8.4	Kommentar zur Fragestellung C: Dulaglutid in der Dreifachkombinationstherapie mit 2 OAD	108
2.8.4.1	Kommentar zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Modul 3 C, Abschnitt 3.1).....	108
2.8.4.2	Kommentar zur Darstellung von Nutzen und Zusatznutzen (Modul 4 C)....	108
2.8.4.2.1	Fragestellung / Einschlusskriterien	108
2.8.4.2.2	Methodik zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise sowie zur Informationssynthese und -analyse	109
2.8.4.2.3	Methodik und Ergebnisse der Informationsbeschaffung	110
2.8.4.2.4	Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	112
2.8.4.2.5	Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien.....	112
2.8.4.2.6	Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – nicht randomisierte vergleichende Studien	112
2.8.4.2.7	Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – weitere Untersuchungen.....	112
2.8.4.2.8	Kommentar zur abschließenden Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens.....	113
2.8.4.2.9	Kommentar zur Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte	113
2.8.5	Kommentar zur Fragestellung D: Dulaglutid in Kombination mit Insulin mit oder ohne OAD	115
2.8.5.1	Kommentar zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Modul 3 D, Abschnitt 3.1).....	115
2.8.5.2	Kommentar zur Darstellung von Nutzen und Zusatznutzen (Modul 4 D) ...	116
2.8.5.2.1	Fragestellung / Einschlusskriterien	116
2.8.5.2.2	Methodik zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise sowie zur Informationssynthese und -analyse	117
2.8.5.2.3	Methodik und Ergebnisse der Informationsbeschaffung	118
2.8.5.2.4	Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	120
2.8.5.2.5	Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien.....	133
2.8.5.2.6	Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – nicht randomisierte vergleichende Studien	133
2.8.5.2.7	Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – weitere Untersuchungen.....	133
2.8.5.2.8	Kommentar zur abschließenden Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens.....	133

2.8.5.2.9	Kommentar zur Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte	135
3	Kosten der Therapie	136
3.1	Kommentar zur Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A-D, Abschnitt 3.2).....	136
3.1.1	Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	136
3.1.2	Therapeutischer Bedarf	136
3.1.3	GKV-Patienten in der Zielpopulation	136
3.1.4	Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	137
3.2	Kommentar zu den Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung (Modul 3 A-D, Abschnitt 3.3)	137
3.2.1	Behandlungsdauer	138
3.2.2	Verbrauch	138
3.2.3	Kosten.....	138
3.2.4	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	138
3.2.5	Jahrestherapiekosten.....	138
3.2.6	Versorgungsanteile	139
3.3	Konsequenzen für die Bewertung.....	139
4	Kommentare zu sonstigen Angaben im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers.....	140
4.1	Kommentar zur Zusammenfassung der Aussagen im Dossier (Modul 1).....	140
4.2	Kommentar zu allgemeinen Angaben zum Arzneimittel und zu den zugelassenen Anwendungsgebieten (Modul 2)	140
4.3	Kommentar zur qualitätsgesicherten Anwendung (Modul 3 A-D, Abschnitt 3.4)	140
5	Zusammenfassung der Dossierbewertung.....	141
5.1	Zugelassene Anwendungsgebiete.....	141
5.2	Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	141
5.3	Anzahl der Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen	143
5.4	Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	144
5.5	Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	145
6	Literatur	151
	Anhang A – Ergebnisse zu Nebenwirkungen (Fragestellung B).....	156
	Anhang B – Ergebnisse zu Nebenwirkungen (Fragestellung D).....	160
	Anhang C – Darlegung potenzieller Interessenkonflikte (externe Sachverständige sowie Patientinnen und Patienten bzw. Patientenorganisationen)	164

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
Tabelle 2: Indikationen, Fragestellungen und zweckmäßige Vergleichstherapien zu Dulaglutid.....	3
Tabelle 3: Dulaglutid – Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens	15
Tabelle 4: Indikationen, Fragestellungen und zweckmäßige Vergleichstherapien zu Dulaglutid.....	16
Tabelle 5: Studienpool – RCT, indirekter Vergleich: Dulaglutid + Metformin vs. Glimperid + Metformin (Fragestellung B).....	21
Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT, indirekter Vergleich: Dulaglutid + Metformin vs. Glimperid + Metformin (Fragestellung B)	22
Tabelle 7: Charakterisierung der Interventionen – RCT, indirekter Vergleich: Dulaglutid + Metformin vs. Glimperid + Metformin (Fragestellung B).....	23
Tabelle 8: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT, indirekter Vergleich: Dulaglutid + Metformin vs. Glimperid + Metformin (Fragestellung B)	29
Tabelle 9: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT, indirekter Vergleich: Dulaglutid + Metformin vs. Glimperid + Metformin (Fragestellung B)	32
Tabelle 10: Matrix der Endpunkte – RCT, indirekter Vergleich: Dulaglutid + Metformin vs. Glimperid + Metformin (Fragestellung B)	34
Tabelle 11: Verzerrungspotenzial auf Studien- und Endpunktebene – RCT, indirekter Vergleich: Dulaglutid + Metformin vs. Glimperid + Metformin (Fragestellung B)	35
Tabelle 12: Ergebnisse (Mortalität, Nebenwirkungen) – RCT, indirekter Vergleich: Dulaglutid + Metformin vs. Glimperid + Metformin (Fragestellung B)	37
Tabelle 13: Ergebnisse (Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, ergänzender Endpunkt) – RCT, indirekter Vergleich: Dulaglutid + Metformin vs. Glimperid + Metformin (Fragestellung B)	40
Tabelle 14: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Dulaglutid + Metformin vs. Metformin + Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimperid) (Fragestellung B).....	45
Tabelle 15: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Dulaglutid im Vergleich zu Metformin + Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimperid) (Fragestellung B)	46
Tabelle 16: Dulaglutid – Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens (Fragestellung B).....	47
Tabelle 17: Vergleich der Titrationsschemata für Insulin glargin in den Studien AWARD-2 und LAPTOP (Fragestellung C).....	51
Tabelle 18: Vergleich der HbA1c-Werte im Brückenkomparatorarm (Insulin glargin + Metformin + Glimperid) der Studien AWARD-2 vs. LAPTOP (Fragestellung C).....	52
Tabelle 19: Einschlusskriterien (AWARD-2 und LAPTOP) sowie Kriterien der Sensitivitätsanalysen des pU zur Erhöhung der Vergleichbarkeit der Studien AWARD-2 und LAPTOP (Fragestellung C).....	53

Tabelle 20: Studienpool – RCT, direkter Vergleich: Dulaglutid + Insulin lispro mit oder ohne Metformin vs. Insulin glargin + Insulin lispro mit oder ohne Metformin (Fragestellung D).....	55
Tabelle 21: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT, direkter Vergleich: Dulaglutid + Insulin lispro mit oder ohne Metformin vs. Insulin glargin + Insulin lispro mit oder ohne Metformin (Fragestellung D)	57
Tabelle 22: Charakterisierung der Interventionen – RCT, direkter Vergleich: Dulaglutid + Insulin lispro mit oder ohne Metformin vs. Insulin glargin + Insulin lispro mit oder ohne Metformin (Fragestellung D)	58
Tabelle 23: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT, direkter Vergleich: Dulaglutid + Insulin lispro mit oder ohne Metformin vs. Insulin glargin + Insulin lispro mit oder ohne Metformin (Fragestellung D)	61
Tabelle 24: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT, direkter Vergleich: Dulaglutid + Insulin lispro mit oder ohne Metformin vs. Insulin glargin + Insulin lispro mit oder ohne Metformin (Fragestellung D)	63
Tabelle 25: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: Dulaglutid + Insulin lispro mit oder ohne Metformin vs. Insulin glargin + Insulin lispro mit oder ohne Metformin (Fragestellung D).....	65
Tabelle 26: Verzerrungspotenzial auf Studien- und Endpunktebene – RCT, direkter Vergleich: Dulaglutid + Insulin lispro mit oder ohne Metformin vs. Insulin glargin + Insulin lispro mit oder ohne Metformin (Fragestellung D).....	67
Tabelle 27: Ergebnisse (Mortalität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Dulaglutid + Insulin lispro mit oder ohne Metformin vs. Insulin glargin + Insulin lispro mit oder ohne Metformin (Fragestellung D)	69
Tabelle 28: Ergebnisse (Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, ergänzende Endpunkte) – RCT, direkter Vergleich: Dulaglutid + Insulin lispro mit oder ohne Metformin vs. Insulin glargin + Insulin lispro mit oder ohne Metformin (Fragestellung D) ..	71
Tabelle 29: Subgruppen: Endpunkt Erbrechen nach Alter, Dulaglutid + Insulin lispro mit oder ohne Metformin vs. Insulin glargin + Insulin lispro mit oder ohne Metformin (Fragestellung D).....	77
Tabelle 30: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Dulaglutid + Insulin lispro mit oder ohne Metformin vs. Metformin + Humaninsulin (Fragestellung D)	79
Tabelle 31: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Dulaglutid im Vergleich zu Metformin + Humaninsulin (Fragestellung D).....	82
Tabelle 32: Dulaglutid – Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens (Fragestellung D).....	83
Tabelle 33: Dulaglutid – Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens	85
Tabelle 34: Fragestellungen des pU und der Dossierbewertung zu Dulaglutid	86
Tabelle 35: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation laut pU.....	137
Tabelle 36: Dulaglutid – Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens	142
Tabelle 37: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	143
Tabelle 38: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patient	144

Tabelle 39: Häufige UE ($\geq 5\%$ in mindestens einem Studienarm) – RCT, indirekter Vergleich: Dulaglutid bzw. Glimpirid + Metformin vs. Sitagliptin + Metformin (Fragestellung B).....	156
Tabelle 40: Häufige SUE ($\geq 1\%$ in mindestens einem Studienarm) – RCT, indirekter Vergleich: Dulaglutid bzw. Glimpirid + Metformin vs. Sitagliptin + Metformin (Fragestellung B).....	158
Tabelle 41: Häufige Abbrüche wegen UE ($\geq 1\%$ in mindestens einem Studienarm) – RCT, indirekter Vergleich: Dulaglutid bzw. Glimpirid + Metformin vs. Sitagliptin + Metformin (Fragestellung B)	159
Tabelle 42: Häufige UE ($\geq 5\%$ in mindestens einem Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Dulaglutid + Insulin lispro mit oder ohne Metformin vs. Insulin glargin + Insulin lispro mit oder ohne Metformin (Fragestellung D).....	160
Tabelle 43: Häufige SUE ($\geq 1\%$ in mindestens einem Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Dulaglutid + Insulin lispro mit oder ohne Metformin vs. Insulin glargin + Insulin lispro mit oder ohne Metformin (Fragestellung D).....	162
Tabelle 44: Häufige Abbrüche wegen UE ($\geq 1\%$ in mindestens einem Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Dulaglutid + Insulin lispro mit oder ohne Metformin vs. Insulin glargin + Insulin lispro mit oder ohne Metformin (Fragestellung D)	163

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: HbA1c-Wertveränderung im Vergleich zum Ausgangswert bis Woche 104 in der Studie HARMONY 3.....	27
Abbildung 2: HbA1c-Wertveränderung im Vergleich zum Ausgangswert bis Woche 104 in der Studie AWARD-5 (fehlende Werte wurden mittels MMRM ersetzt).....	31
Abbildung 3: Datenlage des pU für den indirekten Vergleich über den Brückenkompparator Sitagliptin + Metformin in der Indikation Dulaglutid + Metformin (Fragestellung B).....	96
Abbildung 4: Datenlage des pU für den indirekten Vergleich über den Brückenkompparator Liraglutid + Metformin in der Indikation Dulaglutid + Metformin (Fragestellung B).....	97

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
APPADL	Ability to Perform Physical Activities of Daily Living
BMI	Body-Mass-Index
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
DPP-4-Inhibitor	Inhibitor der Dipeptidylpeptidase 4
EQ-5D	European Quality of Life-5 Dimensions
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
HLT	High Level Term (Bezeichnung der hohen Ebene gemäß MedDRA)
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ITT	intention to treat
IW-SP	Impact of Weight on Self-Perception
KI	Konfidenzintervall
LBSS	Low Blood Sugar Survey
LOCF	last observation carried forward
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities (Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung)
MMRM	mixed models for repeated measurements
OR	Odds Ratio
PT	Preferred Term (bevorzugte Bezeichnung gemäß MedDRA)
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RCT	randomized controlled trial (randomisierte kontrollierte Studie)
RR	relatives Risiko
SGB	Sozialgesetzbuch
SMQ	Standardized MedDRA Querie (gemäß MedDRA)
SOC	System Organ Class (Systemorganklasse gemäß MedDRA)
SUE	schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
TEAE	Treatment-Emergent Adverse Events
UE	unerwünschtes Ereignis
ULN	Upper Limit of Normal
VAS	visuelle Analogskala

1 Hintergrund

1.1 Verlauf des Projekts

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Dulaglutid gemäß § 35a SGB V beauftragt. Die Bewertung erfolgte auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 02.02.2015 übermittelt.

Die Verantwortung für die vorliegende Bewertung und für das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG. Die Bewertung wird zur Veröffentlichung an den G-BA übermittelt, der die Nutzenbewertung zur Anhörung stellt. Die Beschlussfassung über den Zusatznutzen erfolgt durch den G-BA im Anschluss an die Anhörung.

Die vorliegende Bewertung wurde unter Einbindung externer Sachverständiger (einer Beraterin / eines Beraters zu medizinisch-fachlichen Fragen) erstellt. Diese Beratung beinhaltete die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Krankheitsbild / Krankheitsfolgen, Therapieziele, Patienten im deutschen Versorgungsalltag, Therapieoptionen, therapeutischer Bedarf und Stand der medizinischen Praxis. Darüber hinaus konnte eine Einbindung im Projektverlauf zu weiteren spezifischen Fragen erfolgen.

Die Bewertung wurde zudem unter Einbindung von Patientinnen und Patienten bzw. Patientenorganisationen erstellt. Diese Einbindung beinhaltete die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Erfahrungen mit der Erkrankung, Notwendigkeit der Betrachtung spezieller Patientengruppen, Erfahrungen mit den derzeit verfügbaren Therapien für das Anwendungsgebiet, Erwartungen an eine neue Therapie und ggf. zusätzliche Informationen.

Die Beteiligten außerhalb des IQWiG, die in das Projekt eingebunden wurden, erhielten keine Einsicht in das Dossier des pU.

Für die vorliegende Nutzenbewertung war ergänzend zu den Angaben in den Modulen 1 bis 4 die Verwendung von Informationen aus Modul 5 des Dossiers des pU notwendig. Es handelte sich dabei um Informationen zu Studienmethodik und Studienergebnissen. Die entsprechenden Angaben wurden in den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung aufgenommen.

1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung

Die vorliegende Dossierbewertung ist Teil des Gesamtverfahrens zur frühen Nutzenbewertung. Sie wird gemeinsam mit dem Dossier des pU (Module 1 bis 4) auf der Website des G-BA veröffentlicht. Im Anschluss daran führt der G-BA ein Stellungnahmeverfahren zu dieser Bewertung durch. Der G-BA trifft seinen Beschluss zur frühen Nutzenbewertung nach Abschluss des Stellungnahmeverfahrens. Durch den Beschluss des G-BA werden ggf. die in der Dossierbewertung dargestellten Informationen ergänzt.

Weitere Informationen zum Stellungnahmeverfahren und zur Beschlussfassung des G-BA sowie das Dossier des pharmazeutischen Unternehmers finden sich auf der Website des G-BA (www.g-ba.de).

1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Die vorliegende Dossierbewertung gliedert sich in 6 Kapitel plus Anhänge. In Kapitel 2 bis 5 sind die wesentlichen Inhalte der Dossierbewertung dargestellt. Die nachfolgende Tabelle 1 zeigt den Aufbau des Dokuments im Detail.

Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Kapitel 2 – Nutzenbewertung	
Abschnitt 2.1	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Zusammenfassung der Ergebnisse der Nutzenbewertung
Abschnitte 2.2 bis 2.7	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Darstellung des Ergebnisses der Nutzenbewertung im Detail ▪ Angabe, ob und inwieweit die vorliegende Bewertung von der Einschätzung des pU im Dossier abweicht
Abschnitt 2.8	Kommentare zu folgenden Modulen des Dossiers des pU: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Modul 3, Abschnitt 3.1 (Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie) ▪ Modul 4 (Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen)
Kapitel 3 – Kosten der Therapie	
Abschnitte 3.1 und 3.2	Kommentare zu folgenden Modulen des Dossiers des pU: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Modul 3, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) ▪ Modul 3, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung)
Abschnitt 3.3	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Zusammenfassung der daraus entstehenden Konsequenzen für die Bewertung
Kapitel 4 – Kommentare zu sonstigen Angaben im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers	
Abschnitte 4.1 bis 4.3	Kommentare zu folgenden Modulen des Dossiers des pU: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Modul 1 (Zusammenfassung der Aussagen im Dossier) ▪ Modul 2 (Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete) ▪ Modul 3, Abschnitt 3.4 (Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung)
Kapitel 5 – Zusammenfassung der Dossierbewertung	
Abschnitte 5.1 bis 5.5	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Zusammenfassung der wesentlichen Aussagen als Bewertung der Angaben im Dossier des pU nach § 4 Absatz 1 AM-NutzenV [1].
AM-NutzenV: Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung; pU: pharmazeutischer Unternehmer	

Die Kommentierung der Angaben im Dossier des pU erfolgte unter Berücksichtigung der Anforderungen, die in den vom G-BA bereitgestellten Dossievorlagen beschrieben sind (siehe Verfahrensordnung des G-BA [2]).

Bei Abschnittsverweisen, die sich auf Abschnitte im Dossier des pU beziehen, ist zusätzlich das betroffene Modul des Dossiers angegeben. Abschnittsverweise ohne Angabe eines Moduls beziehen sich auf den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung.

2 Nutzenbewertung

2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung

Hintergrund

Der G-BA hat das IQWiG mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Dulaglutid gemäß § 35a SGB V beauftragt. Die Bewertung erfolgte auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 02.02.2015 übermittelt.

Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Dulaglutid zur Behandlung von Erwachsenen mit Diabetes mellitus Typ 2 im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA.

Je nach Kombination mit anderen blutzuckersenkenden Wirkstoffen ergeben sich 4 verschiedene Fragestellungen. Diese sind in Tabelle 2 dargestellt.

Tabelle 2: Indikationen, Fragestellungen und zweckmäßige Vergleichstherapien zu Dulaglutid

Fragestellung	Indikation ^a	Fragestellung des pU	Zweckmäßige Vergleichstherapie des G-BA
A	Monotherapie, wenn Diät und Bewegung allein nicht zu einer ausreichenden Blutzuckerkontrolle führen bei Patienten, bei denen Metformin wegen Gegenanzeigen oder Unverträglichkeiten nicht geeignet ist	Modul 4 A Dulaglutid als Monotherapie	Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid)
B	Zweifachkombinationstherapie mit einem OAD, wenn dieses, zusammen mit Diät und Bewegung, den Blutzucker nicht ausreichend kontrolliert	Modul 4 B Dulaglutid + Metformin	Metformin plus Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid) <i>(Hinweis: Wenn Metformin gemäß Fachinformation nicht geeignet ist, ist Humaninsulin als Therapieoption einzusetzen)</i>
C	Dreifachkombinationstherapie mit 2 OAD, wenn diese, zusammen mit Diät und Bewegung, den Blutzucker nicht ausreichend kontrollieren	Modul 4 C Dulaglutid + Metformin + Glimepirid	Metformin plus Humaninsulin <i>(Hinweis: ggf. Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin gemäß Fachinformation unverträglich oder nicht ausreichend wirksam ist)</i>
D	Kombination mit Insulin, mit oder ohne OAD, wenn dieses, zusammen mit Diät und Bewegung, den Blutzucker nicht ausreichend kontrolliert	Modul 4 D Dulaglutid + Insulin lispro mit oder ohne Metformin	Metformin plus Humaninsulin <i>(Hinweis: ggf. Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin gemäß Fachinformation unverträglich oder nicht ausreichend wirksam ist)</i>
a: Unterteilung des Anwendungsgebiets laut G-BA G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; OAD: orales Antidiabetikum; pU: pharmazeutischer Unternehmer			

Abweichend vom pU, der für die Fragestellungen B bis D jeweils nur einen Teil der möglichen Kombinationen betrachtet, wird die Bewertung für die jeweilige gesamte Indikation durchgeführt.

Die Bewertung wurde bezüglich patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen. Für die Ableitung des Zusatznutzens wurden RCT mit einer Mindestdauer von 24 Wochen herangezogen. Dies entspricht den Einschlusskriterien des pU.

Ergebnisse

Fragestellung A: Dulaglutid-Monotherapie

Für die Fragestellung A legt der pU keine relevanten Daten vor. Es ergibt sich somit kein Beleg für einen Zusatznutzen von Dulaglutid in der Monotherapie gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA.

Fragestellung B: Dulaglutid in der Zweifachkombination mit einem OAD

Dulaglutid in der Zweifachkombination mit Metformin

Es wurden keine direkt vergleichenden Studien für diese Fragestellung identifiziert.

In die Bewertung des Zusatznutzens von Dulaglutid in Kombination mit Metformin geht der indirekte Vergleich zwischen den Studien AWARD-5 und HARMONY 3 ein. 3 weitere vom pU vorgelegte indirekte Vergleiche sind für die Bewertung nicht geeignet, insbesondere wegen unvollständiger Daten und fehlender Ähnlichkeit zwischen den Studienpopulationen.

Studiendesign und Therapieregime (AWARD-5)

Bei der Studie AWARD-5 handelt es sich um eine vom pU gesponserte randomisierte, aktiv-kontrollierte, doppelblinde Zulassungsstudie (Phase II/III) zum Vergleich von Dulaglutid und Sitagliptin (jeweils mit Metformin), die in 2 Stadien unterteilt war. Stadium 1 diente im Sinne einer Dosisfindungsstudie dazu, aus 7 Dulaglutid-Dosierungen die 2 Dosierungen auszuwählen, deren Wirksamkeit in Stadium 2 weiter untersucht werden sollte. Dies waren die beiden Dosierungen 0,75 und 1,5 mg Dulaglutid/Woche. Für die vorliegende Nutzenbewertung ist nur der 1,5 mg Dulaglutid- sowie der Sitagliptinarm der Studie relevant (304 bzw. 315 Patienten).

Die Studie umfasste eine bis zu 11-wöchige Einleitungsphase, eine 104-wöchige Behandlungsphase (Stadium 1 und 2) und eine 4-wöchige Nachbeobachtungsphase.

Eingeschlossen wurden Patienten, die Metformin oder ein anderes orales Antidiabetikum (OAD) in der Monotherapie oder eine Kombinationstherapie von Metformin mit anderen OAD erhalten hatten, sowie Patienten ohne Vorbehandlung. Die Mehrheit der Patienten erhielt bei Studieneinschluss Metformin als Mono- oder Zweifachkombination (88,2 % bzw. 86,3 % der Patienten im Dulaglutid- bzw. Sitagliptinarm).

Die Patienten erhielten fixe Dulaglutid- bzw. Sitagliptin-Dosierungen (zusätzlich zu ≥ 1500 mg Metformin/Tag). Eine bedarfsabhängige Eskalation der Studienmedikation war nicht vorgesehen.

Studiendesign und Therapieregime (HARMONY 3)

Die Studie HARMONY 3 ist eine randomisierte, aktivkontrollierte, doppelblinde Phase-III-Studie. Eingeschlossen waren erwachsene Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, bei denen trotz einer Behandlung mit Metformin in einer stabilen Dosierung von ≥ 1500 mg/Tag (oder einer maximal tolerierbaren Dosierung < 1500 mg/Tag) keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreicht wurde (HbA1c-Wert bei der letzten Visite in der Stabilisierungsphase zwischen 7 % und 10 %). In der Studie wurden 4 Behandlungsarme untersucht: Albiglutid, Glimепirid, Sitagliptin und Placebo (jeweils mit Metformin). Für die vorliegende Nutzenbewertung sind der Glimепirid- und der Sitagliptinarm relevant (317 bzw. 313 Patienten). Alle Patienten erhielten zusätzlich ≥ 1500 mg/Tag Metformin.

Die Studie bestand aus einer 4-wöchigen Stabilisierungsphase, einer Behandlungsphase von 156 Wochen und einer Nachbeobachtungsphase von 8 Wochen. Eine Interimsanalyse war per Protokoll geplant, nachdem alle Patienten mindestens Woche 104 erreicht haben.

Während die Sitagliptin-Dosierung in der Studie fix war, konnte die Glimепirid-Dosierung von 2 mg/Tag auf 4 mg/Tag erhöht werden. Die Dosierungsmöglichkeiten von 1 mg, 3 mg, 5 mg und 6 mg standen nicht zur Verfügung. Es bleibt also eine Unsicherheit hinsichtlich des Einflusses des Glimепirid-Therapieregimes. Die Ergebnisse der Studie HARMONY 3 werden dennoch, auch aufgrund vergleichbarer HbA1c-Verläufe im Glimепirid- und Sitagliptinarm, als interpretierbar angesehen und für den indirekten Vergleich herangezogen.

Ähnlichkeit der Studien AWARD-5 und HARMONY 3

Die Studienpopulationen sind sowohl zwischen den beiden Studien als auch zwischen den einzelnen Armen der jeweiligen Studien vergleichbar.

Auch der Brückenkompator (Sitagliptin + Metformin) ist für die vorliegenden Studien ausreichend ähnlich. So waren zum einen die Dosisvorgaben in beiden Studien identisch, zum anderen war auch die Senkung des HbA1c-Wertes in den Sitagliptinarmen beider Studien vergleichbar.

Insgesamt werden die beiden Studien AWARD-5 und HARMONY 3 als hinreichend ähnlich angesehen, um die Ähnlichkeitsannahme für einen adjustierten indirekten Vergleich nicht zu verwerfen.

Verzerrungspotenzial

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde für beide Studien als niedrig eingestuft. Für die Studie AWARD-5 wurde auch das Verzerrungspotenzial aller Endpunkte als niedrig bewertet. Für die Studie HARMONY 3 wurde das Verzerrungspotenzial für alle Endpunkte

als niedrig eingestuft, mit Ausnahme der schweren und symptomatischen, bestätigten Hypoglykämien, die aufgrund der Unsicherheiten zum Einsatz von Glimperid in der Studie als potenziell hoch verzerrt eingestuft wurden.

Generelle Anmerkung zur Darstellung der Ergebnisse und Auswertungsarten

In der Studie AWARD-5 war im Gegensatz zur Studie HARMONY 3 eine Notfallmedikation nicht erlaubt. Es werden daher für die Studie HARMONY 3, wo vorhanden, die Auswertungen bis zur Notfallmedikation für den indirekten Vergleich herangezogen. Dies trifft auf die Hypoglykämie-Endpunkte und die Endpunkte Diarrhö und Übelkeit zu.

Da es sich in der Fragestellung B um einen adjustierten indirekten Vergleich nach Bucher mit nur je einer Studie handelt und kein direkter Vergleich vorliegt, ist eine Überprüfung der Homogenität bzw. Konsistenz nicht möglich. Aus den vorliegenden Daten werden daher maximal Anhaltspunkte für einen Zusatznutzen oder Schaden abgeleitet.

Mortalität

▪ Gesamtmortalität

Für den Endpunkt Gesamtmortalität zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Es gibt daher keinen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Dulaglutid + Metformin im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie Metformin + Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimperid). Ein Zusatznutzen ist damit für diesen Endpunkt nicht belegt.

Morbidität

Zum Endpunkt kardiovaskuläre Morbidität sowie weiteren mikro- und makrovaskulären Folgekomplikationen lagen keine ausreichenden Daten vor.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität lagen für den indirekten Vergleich keine relevanten Daten vor.

Nebenwirkungen

▪ SUE und Abbruch wegen UE

Für die Endpunkte SUE und Abbruch wegen UE zeigten sich im indirekten Vergleich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. Es gibt daher keinen Anhaltspunkt für einen größeren oder geringeren Schaden von Dulaglutid + Metformin im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie Metformin + Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimperid), ein Zusatznutzen ist damit für diese Endpunkte nicht belegt.

- Schwere Hypoglykämien

In beiden Studien traten in den relevanten Behandlungsarmen keine schweren Hypoglykämien auf. Es gibt daher keinen Anhaltspunkt für einen größeren oder geringeren Schaden von Dulaglutid + Metformin im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie Metformin + Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid). Ein Zusatznutzen ist damit für diesen Endpunkt nicht belegt.

- Symptomatische Hypoglykämien (Blutzucker ≤ 54 mg/dl; Blutzucker ≤ 70 mg/dl)

Es lagen lediglich Analysen zu Hypoglykämien mit dem Blutzuckergrenzwert ≤ 70 mg/dl vor, Analysen zum Grenzwert ≤ 54 mg/dl fehlen.

Für symptomatische Hypoglykämien mit einem Blutzuckergrenzwert ≤ 70 mg/dl zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Dulaglutid + Metformin gegenüber Glimepirid + Metformin. Hieraus ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden von Dulaglutid + Metformin im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie Metformin + Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid).

- Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Für den Endpunkt Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es gibt daher keinen Anhaltspunkt für einen größeren oder geringeren Schaden von Dulaglutid + Metformin im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie Metformin + Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid). Ein Zusatznutzen ist damit für diesen Endpunkt nicht belegt.

- Übelkeit, Diarrhö und Erbrechen

Für die Endpunkte Übelkeit, Diarrhö und Erbrechen zeigte sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Dulaglutid + Metformin im Vergleich mit Glimepirid + Metformin. Hieraus ergeben sich Anhaltspunkte für einen größeren Schaden von Dulaglutid + Metformin im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie Metformin + Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid).

- Pankreatitis

Bei keinem Patienten in den beiden relevanten Behandlungsarmen trat eine bestätigte Pankreatitis auf. Es gibt daher keinen Anhaltspunkt für einen größeren oder geringeren Schaden von Dulaglutid + Metformin im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie Metformin + Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid). Ein Zusatznutzen ist damit für diesen Endpunkt nicht belegt.

- Reaktionen an der Injektionsstelle

Für den Endpunkt Reaktionen an der Injektionsstelle zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es gibt daher keinen Anhaltspunkt für einen

größeren oder geringeren Schaden von Dulaglutid + Metformin im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie Metformin + Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid). Ein Zusatznutzen ist damit für diesen Endpunkt nicht belegt.

Es ist zu berücksichtigen, dass die Patienten im Glimepiridarm Placeboinjektionen erhalten haben, da die zweckmäßige Vergleichstherapie Glimepirid oral angewendet wird. Aufgrund der Darreichungsform ist davon auszugehen, dass unter Anwendung von Glimepirid gar keine Ereignisse für diesen Endpunkt auftreten können. Hierdurch wird der tatsächliche Unterschied zwischen den Interventionen unterschätzt. Da der Ereignisanteil im Dulaglutidarm mit 1,3 % aber gering ist und zudem unter dem Ereignisanteil in der Glimepiridstudie (7,8 %) liegt, bleibt dies für die vorliegende Nutzenbewertung ohne Konsequenz.

Dulaglutid in der Zweifachkombination mit einem anderen OAD als Metformin

Zu Zweifachkombinationen von Dulaglutid mit einem anderen OAD als Metformin legt der pU keine relevanten Studien vor. Somit gibt es keinen Beleg für einen Zusatznutzen von Dulaglutid mit einem anderen OAD als Metformin im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie Metformin + Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid).

Fragestellung C: Dulaglutid in der Dreifachkombinationstherapie mit 2 OAD

Für die Fragestellung C legt der pU keine relevanten direkt vergleichenden Studien vor.

Der vom pU vorgelegte indirekte Vergleich ist für die vorliegende Nutzenbewertung nicht geeignet, da die beiden vom pU eingeschlossenen Studien AWARD-2 und LAPTOP hinsichtlich des Brückenkomparators (Insulin glargin + Metformin + Glimepirid) und der Studienpopulation nicht vergleichbar sind. Die vom pU durchgeführten Sensitivitätsanalysen sind nicht geeignet, um die mangelnde Vergleichbarkeit des Brückenkomparators bzw. der Studienpopulationen der Studien AWARD-2 und LAPTOP aufzuheben. Zudem ist die Eignung der LAPTOP-Studie für den indirekten Vergleich fraglich, da nicht sichergestellt ist, dass die in die LAPTOP-Studie eingeschlossenen Patienten mehrheitlich der Zielpopulation (unzureichende Blutzuckereinstellung unter maximal tolerierbarer Metformindosis) entsprechen.

Es ergibt sich somit kein Beleg für einen Zusatznutzen von Dulaglutid in der Dreifachkombination mit 2 OAD im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie Metformin + Humaninsulin (ggf. Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin gemäß Fachinformation unverträglich oder nicht ausreichend wirksam ist).

Fragestellung D: Dulaglutid in Kombination mit Insulin mit oder ohne OAD

Dulaglutid in Kombination mit einem kurzwirksamen Insulin mit oder ohne Metformin

In die Bewertung von Dulaglutid in Kombination mit einem kurzwirksamen Insulin mit oder ohne Metformin ging die Studie H9X-MC-GBDD (im Folgenden AWARD-4 genannt) ein.

Bei der Studie AWARD-4 handelt es sich um eine vom pU gesponserte randomisierte, aktiv kontrollierte Studie mit einer Behandlungsphase von 52 Wochen. Eingeschlossen wurden erwachsene Patienten (≥ 18 Jahre) mit Diabetes mellitus Typ 2, die unter einer optimierten und stabilen Insulindosierung bei einer konventionellen Insulintherapie allein oder in Kombination mit einer oralen antidiabetischen Therapie zusammen mit Diät und Bewegung eine unzureichende Blutglukosekontrolle aufwiesen.

Insgesamt wurden 884 Patienten im Verhältnis 1:1:1 randomisiert 3 Behandlungsarmen zugeteilt: Dulaglutid 0,75 mg täglich (293 Patienten), Dulaglutid 1,5 mg täglich (295 Patienten) und Insulin glargin (296 Patienten), jeweils + Insulin lispro mit oder ohne Metformin. Für die vorliegende Nutzenbewertung war von den beiden Dulaglutidarmen ausschließlich der Arm mit einer Dosierung von 1,5 mg/Woche relevant.

Die Studie umfasste nach der Screeningphase 3 Studienphasen: eine 9-wöchige Einleitungsphase, eine 52-wöchige Behandlungsphase und eine 4-wöchige Nachbeobachtungsphase.

Therapieregime und Dosisanpassungen

Bei der AWARD-4 Studie handelt es sich um eine Studie mit einer intensivierten Insulintherapie, mit dem Ziel einer normnahen Blutzuckereinstellung in beiden Behandlungsgruppen.

Im Studienverlauf wurde die Insulintherapie mit Insulin glargin und Insulin lispro nach definierten Algorithmen optimiert. Die Anpassung der Insulin glargin-Dosis erfolgte basierend auf den 3 vorangegangenen Nüchternplasmaglukosewerten, wobei ein Zielwert zwischen 71 und 99 mg/dl angestrebt wurde. Die Anpassungen der Insulin lispro-Dosis für die Gabe vor dem Frühstück, dem Mittagessen und dem Abendessen erfolgte (für alle Behandlungsgruppen gleich) ebenfalls nach einem präspezifizierten Algorithmus, auf Basis der 3 letzten Nüchternplasmaglukosewerte vor dem Mittagessen, dem Abendessen und vor dem Zubettgehen. Die Zielwerte lagen hierbei zwischen 71 und 100 mg/dl (vor dem Mittagessen, dem Abendessen) bzw. zwischen 71 und 130 mg/dl (vor dem Zubettgehen).

Verzerrungspotenzial

Das Verzerrungspotenzial der Studie AWARD-4 wurde auf Studienebene als niedrig beurteilt. Mit Ausnahme der Endpunkte Gesamtmortalität und schwerwiegende unerwünschte Ereignisse wurde das Verzerrungspotenzial der Endpunkte aufgrund der subjektiven Komponente bei offenem Studiendesign als hoch eingeschätzt.

Generelle Anmerkung zur Darstellung der Ergebnisse und Auswertungsarten

Für die in die Bewertung eingeschlossenen Endpunkte lagen teilweise Auswertungen zu mehreren Zeiträumen vor. Für die vorliegende Bewertung wurde für jeden Endpunkt die Auswertung über den jeweils längsten verfügbaren Zeitraum (auch nach Gabe der Notfallmedikation) herangezogen, sodass für die meisten Endpunkte Auswertungen zum Zeitpunkt 52 Wochen in die Bewertung eingehen.

Mortalität

- Gesamtmortalität

Bei den Todesfällen zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es gibt daher keinen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Dulaglutid + Insulin lispro mit oder ohne Metformin im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Metformin + Humaninsulin). Ein Zusatznutzen ist damit für diesen Endpunkt nicht belegt.

Morbidität

- Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)

Für den Endpunkt Gesundheitszustand zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es gibt daher keinen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Dulaglutid + Insulin lispro mit oder ohne Metformin im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Metformin + Humaninsulin). Ein Zusatznutzen ist damit für diesen Endpunkt nicht belegt.

- Mikro- und makrovaskuläre Folgekomplikationen

Zum Endpunkt kardiovaskuläre Morbidität sowie weiteren mikro- und makrovaskulären Folgekomplikationen lagen keine verwertbaren Daten vor.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität lagen in der Studie AWARD-4 keine relevanten Daten vor.

Nebenwirkungen

- SUE

Für den Endpunkt SUE zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Dulaglutid + Insulin lispro mit oder ohne Metformin im Vergleich zu Insulin glargin + Insulin lispro mit oder ohne Metformin für den Zeitraum bis Woche 52. Es traten Ereignisse über alle Organklassen hinweg auf, ohne Häufung in einem Bereich. Damit ergibt sich insgesamt ein Hinweis auf einen geringeren Schaden der Kombination Dulaglutid + Insulin lispro mit oder ohne Metformin im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Metformin + Humaninsulin) für diesen Endpunkt.

- Abbruch wegen UE

Die Behandlung mit Dulaglutid + Insulin lispro mit oder ohne Metformin führte im Vergleich zur Kombinationstherapie mit Insulin glargin + Insulin lispro mit oder ohne Metformin zu einem statistisch signifikant größeren Anteil von Patienten mit Abbruch wegen UE für den Zeitraum bis Woche 52. Somit ergibt sich insgesamt ein Anhaltspunkt für einen größeren Schaden von Dulaglutid + Insulin lispro mit oder ohne Metformin im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Metformin + Humaninsulin) für den Endpunkt Abbruch wegen

UE. Aus den Auflistungen der häufigsten UE zur AWARD-4 Studie geht hervor, dass der überwiegende Anteil der Ereignisse, die am häufigsten zu einem Abbruch führten, als nicht schwerwiegend einzuordnen ist.

- Schwere Hypoglykämien

Für den Endpunkt der schweren Hypoglykämien liegen keine verwertbaren Daten vor.

- Symptomatische Hypoglykämien (Blutzucker < 54 mg/dl und Blutzucker \leq 70 mg/dl)

Für die Endpunkte der symptomatischen Hypoglykämien (Blutzucker < 54 mg/dl und Blutzucker \leq 70 mg/dl) zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es gibt daher keinen Anhaltspunkt für einen größeren oder geringeren Schaden von Dulaglutid + Insulin lispro mit oder ohne Metformin im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Metformin + Humaninsulin). Ein Zusatznutzen ist damit für diese Endpunkte nicht belegt.

- Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts, Übelkeit, Diarrhö und Dyspepsie

Für die Endpunkte Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts, Übelkeit, Diarrhö und Dyspepsie zeigte sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten einer Behandlung mit Dulaglutid + Insulin lispro mit oder ohne Metformin im Vergleich zu Insulin glargin + Insulin lispro mit oder ohne Metformin. Hieraus ergibt sich jeweils ein Anhaltspunkt für einen größeren Schaden von Dulaglutid + Insulin lispro mit oder ohne Metformin im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Metformin + Humaninsulin).

- Erbrechen

Für den Endpunkt Erbrechen zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten einer Behandlung mit Dulaglutid + Insulin lispro mit oder ohne Metformin im Vergleich zu Insulin glargin + Insulin lispro mit oder ohne Metformin. Für diesen Endpunkt zeigte sich zusätzlich ein Beleg für eine Effektmodifikation durch das Merkmal Alter. Daraus ergibt sich für Patienten < 65 Jahre ein Anhaltspunkt für einen größeren Schaden von Dulaglutid + Insulin lispro mit oder ohne Metformin im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Metformin + Humaninsulin). Für Patienten \geq 65 Jahre ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen größeren Schaden von Dulaglutid + Insulin lispro mit oder ohne Metformin im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Metformin + Humaninsulin).

- Appetitlosigkeit

Für den Endpunkt Appetitlosigkeit zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten einer Behandlung mit Dulaglutid + Insulin lispro mit oder ohne Metformin im Vergleich zu Insulin glargin + Insulin lispro mit oder ohne Metformin. Hieraus ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen größeren Schaden von Dulaglutid + Insulin lispro mit oder ohne Metformin im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Metformin + Humaninsulin).

- Pankreatitis

Hinsichtlich des Anteils der Patienten, die eine Pankreatitis erlitten hatten, traten sowohl unter einer Behandlung mit Dulaglutid + Insulin lispro mit oder ohne Metformin als auch unter einer Behandlung mit Insulin glargin + Insulin lispro mit oder ohne Metformin keine Ereignisse auf. Es gibt daher keinen Anhaltspunkt für einen größeren oder geringeren Schaden von Dulaglutid + Insulin lispro mit oder ohne Metformin im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Metformin + Humaninsulin). Ein Zusatznutzen ist damit für diesen Endpunkt nicht belegt.

- Reaktionen an der Injektionsstelle

Für den Endpunkt Reaktionen an der Injektionsstelle zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es gibt daher keinen Anhaltspunkt für einen größeren oder geringeren Schaden von Dulaglutid + Insulin lispro mit oder ohne Metformin im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Metformin + Humaninsulin). Ein Zusatznutzen ist damit für diesen Endpunkt nicht belegt.

Dulaglutid in Kombination mit einem langwirksamen Insulin mit oder ohne OAD

Zur Kombination von Dulaglutid mit einem langwirksamen Insulin, mit oder ohne OAD legt der pU keine relevanten Daten vor. Es ergibt sich somit kein Beleg für einen Zusatznutzen von Dulaglutid in diesen Kombinationen im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie Metformin + Humaninsulin (ggf. Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin gemäß Fachinformation unverträglich oder nicht ausreichend wirksam ist).

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Auf Basis der dargestellten Ergebnisse werden das Ausmaß und die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens des Wirkstoffs Dulaglutid im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie wie folgt bewertet:

Fragestellung A: Dulaglutid-Monotherapie

Da keine relevante Studie für die Fragestellung A vorgelegt wurde, ergibt sich kein Beleg für einen Zusatznutzen von Dulaglutid in der Monotherapie im Vergleich zu der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA (Sulfonylharnstoff [Glibenclamid oder Glimepirid]). Folglich gibt es auch keine Patientengruppen, für die sich ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen ableiten lässt.

Fragestellung B: Dulaglutid in der Zweifachkombination mit einem OAD

Dulaglutid in der Zweifachkombination mit Metformin

In der Gesamtschau verbleiben ein positiver Effekt und mehrere negative Effekte gleicher Ergebnissicherheit sowie gleichen Ausmaßes.

Der positive Effekt zeigt sich in der Endpunktkategorie nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen für bestätigte, symptomatische Hypoglykämien (Blutzucker ≤ 70 mg/dl) mit einem Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden (Ausmaß: beträchtlich).

Negative Effekte liegen in der Endpunktkategorie nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen für die 3 Endpunkte Übelkeit, Erbrechen und Diarrhö mit Anhaltspunkten für einen größeren Schaden (Ausmaß: jeweils beträchtlich) vor.

Darüber hinaus liegen zu mikro- und makrovaskulären Folgekomplikationen keine ausreichenden Daten vor.

Zusammenfassend gibt es für Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 daher keinen Beleg für einen Zusatznutzen von Dulaglutid in der Zweifachkombination mit Metformin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Metformin + Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid).

Dulaglutid in der Zweifachkombination mit einem anderen OAD als Metformin

Für die Zweifachkombination von Dulaglutid mit anderen oralen blutzuckersenkenden Arzneimitteln als Metformin gibt es keinen Beleg für einen Zusatznutzen im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie Metformin + Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid).

Fragestellung C: Dulaglutid in der Dreifachkombinationstherapie mit 2 OAD

Da keine relevante Studie für die Nutzenbewertung vorgelegt wurde, ergibt sich kein Beleg für einen Zusatznutzen von Dulaglutid in der Dreifachkombination mit 2 OAD im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie Metformin + Humaninsulin (ggf. Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin gemäß Fachinformation unverträglich oder nicht ausreichend wirksam ist). Folglich gibt es auch keine Patientengruppen, für die sich ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen ableiten lässt.

Fragestellung D: Dulaglutid in Kombination mit Insulin mit oder ohne OAD

Dulaglutid in Kombination mit einem kurzwirksamen Insulin mit oder ohne Metformin

In der Gesamtschau verbleiben ein positiver Effekt und mehrere negative Effekte unterschiedlicher Ergebnissicherheit aber gleichen Ausmaßes.

Der positive Effekt zeigt sich in der Endpunktkategorie schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen für den Endpunkt SUE mit einem Hinweis auf einen geringeren Schaden unter Dulaglutid + einem kurzwirksamen Insulin mit oder ohne Metformin (Ausmaß: beträchtlich).

Negative Effekte liegen in der Endpunktkategorie nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkung für die Endpunkte Abbruch wegen UE, Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts, Übelkeit, Diarrhö, Erbrechen, Dyspepsie und verminderter Appetit vor, jeweils mit

einem Anhaltspunkt für einen größeren Schaden unter Dulaglutid + einem kurzwirksamen Insulin mit oder ohne Metformin (Ausmaß: beträchtlich). Für den Endpunkt Erbrechen betrifft der negative Effekt lediglich Patienten < 65 Jahren.

Zu mikro- und makrovaskulären Folgekomplikationen liegen keine ausreichenden Daten vor.

In der Abwägung stellen die negativen Effekte für die Endpunkte Abbruch wegen UE, Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts, Übelkeit, Diarrhö, Erbrechen, Dyspepsie und Appetitlosigkeit den Vorteil von Dulaglutid bei den SUE nicht gänzlich infrage. Dennoch führen sie zu einer Abschwächung des Vorteils, sodass sich insgesamt ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen von Dulaglutid + einem kurzwirksamen Insulin mit oder ohne Metformin im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie Metformin + Humaninsulin ergibt.

Dulaglutid in Kombination mit einem langwirksamen Insulin mit oder ohne OAD

Für andere Kombinationen von Dulaglutid mit einem langwirksamen Insulin mit oder ohne OAD legt der pU keine Daten vor. Daraus ergibt sich insgesamt kein Beleg für einen Zusatznutzen von Dulaglutid + einem langwirksamen Insulin mit oder ohne OAD gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Metformin + Humaninsulin.

Zusammenfassung

Tabelle 3 zeigt eine Zusammenfassung von Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Dulaglutid.

Tabelle 3: Dulaglutid – Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens
A	Dulaglutid-Monotherapie, wenn Diät und Bewegung allein nicht zu einer ausreichenden Blutzuckerkontrolle führen bei Patienten, bei denen Metformin wegen Gegenanzeigen oder Unverträglichkeiten nicht geeignet ist	Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimperid)	Zusatznutzen nicht belegt
B	Dulaglutid + Metformin	Metformin + Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimperid^{a)} <i>(Hinweis: Wenn Metformin gemäß Fachinformation nicht geeignet ist, ist Humaninsulin als Therapieoption einzusetzen)</i>	Zusatznutzen nicht belegt
	Dulaglutid + ein anderes OAD als Metformin, wenn dieses, zusammen mit Diät und Bewegung, den Blutzucker nicht ausreichend kontrolliert		Zusatznutzen nicht belegt
C	Dulaglutid + 2 OAD, wenn diese, zusammen mit Diät und Bewegung, den Blutzucker nicht ausreichend kontrollieren	Metformin + Humaninsulin <i>(Hinweis: ggf. Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin gemäß Fachinformation unverträglich oder nicht ausreichend wirksam ist)</i>	Zusatznutzen nicht belegt
D	Dulaglutid + ein kurzwirksames Insulin mit oder ohne Metformin	Metformin + Humaninsulin <i>(Hinweis: ggf. Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin gemäß Fachinformation unverträglich oder nicht ausreichend wirksam ist)</i>	Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen
	Dulaglutid + ein langwirksames Insulin mit oder ohne OAD, wenn dieses, zusammen mit Diät und Bewegung, den Blutzucker nicht ausreichend kontrolliert		Zusatznutzen nicht belegt
a: Der pU wählt keine Alternative aus, legt aber Studien gegenüber Glimperid vor. Damit entspricht Glimperid der zweckmäßigen Vergleichstherapie und ist fett dargestellt OAD: orales Antidiabetikum; pU: pharmazeutischer Unternehmer			

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

2.2 Fragestellungen

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Dulaglutid zur Behandlung von Erwachsenen mit Diabetes mellitus Typ 2 im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Innerhalb des Anwendungsgebiets ergeben sich je nach Kombination mit anderen blutzuckersenkenden Wirkstoffen 4 verschiedene Fragestellungen. Diese sind in Tabelle 4 dargestellt, jeweils mit Angabe der vom G-BA hierzu festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Tabelle 4: Indikationen, Fragestellungen und zweckmäßige Vergleichstherapien zu Dulaglutid

Fragestellung	Indikation ^a	Fragestellung des pU	Zweckmäßige Vergleichstherapie des G-BA
A	Monotherapie, wenn Diät und Bewegung allein nicht zu einer ausreichenden Blutzuckerkontrolle führen bei Patienten, bei denen Metformin wegen Gegenanzeigen oder Unverträglichkeiten nicht geeignet ist	Modul 4 A Dulaglutid als Monotherapie	Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimperid)
B	Zweifachkombinationstherapie mit einem OAD, wenn dieses, zusammen mit Diät und Bewegung, den Blutzucker nicht ausreichend kontrolliert	Modul 4 B Dulaglutid + Metformin	Metformin plus Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimperid) <i>(Hinweis: Wenn Metformin gemäß Fachinformation nicht geeignet ist, ist Humaninsulin als Therapieoption einzusetzen)</i>
C	Dreifachkombinationstherapie mit 2 OAD, wenn diese, zusammen mit Diät und Bewegung, den Blutzucker nicht ausreichend kontrollieren	Modul 4 C Dulaglutid + Metformin + Glimperid	Metformin plus Humaninsulin <i>(Hinweis: ggf. Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin gemäß Fachinformation unverträglich oder nicht ausreichend wirksam ist)</i>
D	Kombination mit Insulin, mit oder ohne OAD, wenn dieses, zusammen mit Diät und Bewegung, den Blutzucker nicht ausreichend kontrolliert	Modul 4 D Dulaglutid + Insulin lispro mit oder ohne Metformin	Metformin plus Humaninsulin <i>(Hinweis: ggf. Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin gemäß Fachinformation unverträglich oder nicht ausreichend wirksam ist)</i>
a: Unterteilung des Anwendungsgebiets laut G-BA G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; OAD: orales Antidiabetikum; pU: pharmazeutischer Unternehmer			

Der pU bearbeitet die Fragestellungen B bis D nicht vollständig, da er jeweils nur einen Teil der möglichen Kombinationen betrachtet. Er orientiert seine Fragestellungen dabei an den von ihm durchgeführten Studien mit Dulaglutid und thematisiert die fehlenden Kombinationen nicht.

In Bezug auf die Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie folgt der pU für alle Fragestellungen den Vorgaben des G-BA. Für die Fragestellung B berücksichtigt der pU

zusätzlich Studien mit Glipizid. Dies hat für die vorliegende Bewertung jedoch keine Konsequenzen, da der entsprechende indirekte Vergleich nicht für die Nutzenbewertung geeignet ist.

Die Bewertung wurde bezüglich patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen. Für die Ableitung des Zusatznutzens wurden RCT mit einer Mindestdauer von 24 Wochen herangezogen. Dies entspricht den Einschlusskriterien des pU.

2.3 Fragestellung A: Dulaglutid-Monotherapie

2.3.1 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienliste zu Dulaglutid (bis zum 01.12.2014 abgeschlossene Studien)
- bibliografische Recherche zu Dulaglutid (letzte Suche am 01.12.2014)
- Suche in Studienregistern zu Dulaglutid (letzte Suche am 01.12.2014)

Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools durch:

- Suche in Studienregistern zu Dulaglutid (letzte Suche am 21.01.2015)

Für die vorliegende Fragestellung wurde keine relevante Studie zum Vergleich von Dulaglutid mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA (Sulfonylharnstoff [Glibenclamid oder Glimepirid]) identifiziert. Dies stimmt mit der Einschätzung des pU überein.

Der pU zieht jedoch alternativ eine Studie zum Vergleich von Dulaglutid mit Metformin für seine Bewertung heran (Studie AWARD-3; anderer Studienname: H9X-MC-GBDC). Diese ist nicht geeignet, um Aussagen zum Zusatznutzen von Dulaglutid gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA (Sulfonylharnstoff [Glibenclamid oder Glimepirid]) zu treffen.

2.3.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen

Für die Fragestellung A legt der pU keine relevanten Daten vor. Es ergibt sich somit kein Beleg für einen Zusatznutzen von Dulaglutid in der Monotherapie gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA.

2.3.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Da keine relevante Studie für die Fragestellung A vorgelegt wurde, ergibt sich kein Beleg für einen Zusatznutzen von Dulaglutid in der Monotherapie im Vergleich zu der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA (Sulfonylharnstoff [Glibenclamid oder Glimepirid]). Folglich gibt es auch keine Patientengruppen, für die sich ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen ableiten lässt.

Der pU beansprucht für den Vergleich gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA ebenfalls keinen Zusatznutzen, leitet jedoch gegenüber der von ihm gewählten alternativen Vergleichstherapie (Metformin als Monotherapie) einen Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen ab.

2.3.4 Liste der eingeschlossenen Studien

Die Angaben in diesem Abschnitt entfallen, da der pU in seine Bewertung keine relevanten Studien zum Vergleich mit der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie vorgelegt hat.

2.4 Fragestellung B: Dulaglutid in der Zweifachkombination mit einem OAD

2.4.1 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienliste zu Dulaglutid (bis zum 01.12.2014 abgeschlossene Studien)
- bibliografische Recherche zu Dulaglutid (letzte Suche am 01.12.2014)
- Suche in Studienregistern zu Dulaglutid (letzte Suche am 01.12.2014)
- bibliografische Recherche zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (letzte Suche am 21.11.2014)
- Suche in Studienregistern zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (letzte Suche am 01.12.2014)

Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools durch:

- Suche in Studienregistern zu Dulaglutid (letzte Suche am 21.01.2015)
- Suche in Studienregistern zu Sitagliptin (letzte Suche am 04.03.2015)

Durch die Überprüfung wurde keine relevante direkt vergleichende Studie identifiziert.

2.4.1.1 Eingeschlossene Studien

Dulaglutid in der Zweifachkombination mit Metformin

Der pU legt in Modul 4 B des Dossiers insgesamt 4 indirekte Vergleiche vor, 3 über den Brückenkomparator Sitagliptin und einen weiteren über den Brückenkomparator Liraglutid:

- Brückenkomparator: Sitagliptin + Metformin
 - Studien AWARD-5 (Dulaglutid + Metformin) und Arechavaleta 2011 (Glimepirid + Metformin)
 - Studien AWARD-5 (Dulaglutid + Metformin) und Nauck 2007 /Seck 2010 (Glipizid + Metformin)
 - Studien AWARD-5 (Dulaglutid + Metformin) und HARMONY 3 (Glimepirid + Metformin)
- Brückenkomparator: Liraglutid + Metformin
 - Studien AWARD-6 (Dulaglutid + Metformin) und LEAD-2 (Glimepirid + Metformin)

Die vom pU betrachteten indirekten Vergleiche sind bis auf den Vergleich zwischen den Studien AWARD-5 und HARMONY 3 nicht für die Bewertung des Zusatznutzens von Dulaglutid in der Fragestellung B geeignet. Dies wird wie folgt begründet:

Die Vergleiche zwischen der Studie AWARD-5 und den Studien Arechavaleta 2011 (30 Wochen) und Nauck 2007 / Seck 2010 (104 Wochen) sind für die Nutzenbewertung ungeeignet, weil in beiden Fällen die vorgelegten Daten zu Nebenwirkungen nicht vollständig sind und damit keine sachgerechte Gesamtaussage zum Zusatznutzen möglich ist. Darüber hinaus waren die Studienpopulationen von AWARD-5 und Arechavaleta 2011 nicht hinreichend ähnlich (siehe Abschnitt 2.8.3.2.3.2).

Der indirekte Vergleich zwischen den Studien AWARD-6 und LEAD-2 (26 Wochen) ist für die Nutzenbewertung ungeeignet, da einerseits die Populationen in Bezug auf den Ausgangs-HbA1c-Wert nicht hinreichend ähnlich waren und andererseits auch die Senkung der HbA1c-Werte in den jeweiligen Liraglutidarmen der beiden Studien nicht vergleichbar war. Weiterhin war in der Studie LEAD-2 nicht sichergestellt, dass die Patienten die für sie maximal tolerierbare Metformindosis erhalten hatten. Eine ausführliche Erläuterung hierzu findet sich in Abschnitt 2.8.3.2.3.2.

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Dulaglutid in Kombination mit Metformin wird somit lediglich der indirekte Vergleich zwischen den Studien AWARD-5 und HARMONY 3 eingeschlossen (siehe Tabelle 5). Somit liegen für die Fragestellung B Daten aus Studien mit einer Dauer von 104 Wochen vor.

Tabelle 5: Studienpool – RCT, indirekter Vergleich: Dulaglutid + Metformin vs. Glimepirid + Metformin (Fragestellung B)

Studie	Studienkategorie		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja / nein)	gesponserte Studie ^a (ja / nein)	Studie Dritter (ja / nein)
Studie mit Dulaglutid			
H9X-MC-GBCF (AWARD-5) ^b	ja	ja	nein
Studie mit Glimepirid			
HARMONY 3	nein	nein	ja
a: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war oder an der der Unternehmer anderweitig finanziell beteiligt war.			
b: Im Weiteren als AWARD-5 bezeichnet.			
RCT: randomisierte kontrollierte Studie; vs.: versus			

Abschnitt 2.4.4 enthält eine Liste der Quellen für die eingeschlossenen Studien.

Dulaglutid in der Zweifachkombination mit einem anderen OAD als Metformin

Zu Zweifachkombinationen von Dulaglutid mit einem anderen OAD als Metformin wurden keine relevanten Studien identifiziert. Dies stimmt mit der Einschätzung des pU überein.

2.4.1.2 Studiencharakteristika

Tabelle 6 und Tabelle 7 beschreiben die Studien zur Nutzenbewertung.

Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT, indirekter Vergleich: Dulaglutid + Metformin vs. Glimperid + Metformin (Fragestellung B)

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^a
Studie mit Dulaglutid						
AWARD-5	RCT, doppelblind, parallel, kombinierte Phase-II/III-Studie (2 Stadien), placebo- und aktivkontrolliert	Erwachsene (18 bis 75 Jahre) Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, die trotz angepasster Ernährung und sportlichen Aktivitäten allein einen HbA1c-Wert > 8 % und ≤ 9,5 % haben oder in der Monotherapie mit Metformin oder einem anderen OAD oder in der Kombinationstherapie von Metformin mit einem anderen OAD einen HbA1c-Wert ≥ 7 % und ≤ 9,5 % haben.	jeweils in Kombination mit Metformin (Stadium 1+2): <ul style="list-style-type: none"> ▪ Dulaglutid (0,75 mg) (N = 302)^b ▪ Dulaglutid (1,5 mg) (N = 304) ▪ Sitagliptin (N = 315) ▪ Placebo/Sitagliptin (N = 177)^b 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Einleitungsphase: bis zu 11 Wochen ▪ Behandlungsphase: 104 Wochen ▪ Nachbeobachtungsphase: 4 Wochen 	111 Studienzentren in 12 Ländern: Deutschland, Frankreich, Indien, Kanada, Mexico, Polen, Rumänien, Russland, Spanien, Südkorea, Taiwan, Vereinigte Staaten von Amerika 10/2008 – 07/2012	primär: Veränderung des HbA1c-Wertes nach 52 Wochen Behandlung sekundär: gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen, Hypoglykämien
Studie mit Glimperid						
HARMONY 3	RCT, doppelblind, parallel, placebo- und aktivkontrolliert	Erwachsene Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 und HbA1c-Wert 7,0 % bis 10,0 % mit vorheriger Metformin-Therapie ≥ 1500 mg/Tag für ≥ 3 Monate.	jeweils in Kombination mit Metformin: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Glimperid (N = 317) ▪ Sitagliptin (N = 313) ▪ Albiglutid (N = 315)^b ▪ Placebo (N = 104)^b 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Einleitungsphase: 4 Wochen ▪ Behandlungsphase: 156 Wochen ▪ Nachbeobachtungsphase: 8 Wochen 	289 Studienzentren in 10 Ländern 02/2009 – 03/2013	primär: Veränderung des HbA1c-Wertes nach 104 Wochen Behandlung sekundär: Nebenwirkungen, Hypoglykämien
<p>a: Primäre Endpunkte beinhalten Angaben ohne Berücksichtigung der Relevanz für diese Nutzenbewertung. Sekundäre Endpunkte beinhalten ausschließlich Angaben zu relevanten verfügbaren Endpunkten für diese Nutzenbewertung.</p> <p>b: Der Arm ist für die Bewertung nicht relevant und wird im Weiteren nicht mehr dargestellt.</p> <p>HbA1c: Hämoglobin A1c; N: Anzahl randomisierter Patienten; OAD: orales Antidiabetikum; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; vs.: versus</p>						

Tabelle 7: Charakterisierung der Interventionen – RCT, indirekter Vergleich: Dulaglutid + Metformin vs. Glimepirid + Metformin (Fragestellung B)

Studie	Intervention / Vergleichsintervention	Brückenkomparator	Begleitmedikation
Studie mit Dulaglutid			
AWARD-5	Dulaglutid (1,5 mg), 1-mal/Woche, subkutane Injektion + Metformin (≥ 1500 mg/Tag), oral + Placebo für Sitagliptin, 1-mal/Tag (OAD-Behandlung wie in der Spalte „Begleitmedikation“ beschrieben)	Placebo für Dulaglutid, 1-mal/Woche, subkutane Injektion + Metformin (≥ 1500 mg/Tag), oral + Sitagliptin (100 mg), 1-mal/Tag, oral (OAD-Behandlung wie in der Spalte „Begleitmedikation“ beschrieben)	<u>OAD-Behandlung</u> <ul style="list-style-type: none"> ▪ <u>Einleitungsphase, 11 Wochen</u> <ul style="list-style-type: none"> ▫ Die Patienten wurden angewiesen, alle OAD außer Metformin abzusetzen. ▫ Metformin (≥ 1500 mg/Tag) musste ab Beginn der Einleitungsphase eingenommen werden. ▫ Alle Patienten wurden auf mindestens 1500 mg/Tag Metformin-Dosierung eingestellt. Diese Dosierung musste mindestens 6 Wochen vor Randomisierung stabil sein. Das Maximum der lokal zugelassenen Dosis durfte nicht überstiegen werden. ▪ <u>Behandlungsphase, 104 Wochen</u> <ul style="list-style-type: none"> ▫ Beibehaltung der in der Einleitungsphase etablierten OAD Therapie mit Metformin. ▪ <u>erlaubte Medikation:</u> <ul style="list-style-type: none"> ▫ Insuline zur Kurzzeitbehandlung im Akutfall ▪ <u>nicht-erlaubte Medikation:</u> <ul style="list-style-type: none"> ▫ Medikamente zur permanenten Veränderung der gastrointestinalen Motilität ▫ Medikamente zur Gewichtsreduktion ▫ systemische Glucokortikoidgabe für mehr als 14 aufeinanderfolgenden Tagen ▫ Stimulantien des zentralen Nervensystems
	<u>Dosisänderung Metformin / Abbruch der randomisierten Studienmedikation</u> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Die Metformingabe konnte gemäß den Informationen zu Verschreibungsrichtlinien kurzzeitig unterbrochen werden (z. B. bei schwerer Dehydration, geplanter Operation oder radiologischen Untersuchungen mit jodiertem Kontrastmittel). Bei einer Unterbrechung von mehr als 14 Tagen konnte der Patient aus der Studie ausgeschlossen werden. ▪ Bei klinisch signifikanten Hypoglykämien konnte die Metformindosis maximal 2-mal reduziert werden. Bei anhaltender Hypoglykämie sollte der Abbruch der Metformingabe in Erwägung gezogen werden. ▪ Bei persistenten oder sich verschlimmernden Hyperglykämien war eine Erhöhung der Metformindosis erlaubt. 		

(Fortsetzung)

Tabelle 7: Charakterisierung der Interventionen – RCT, indirekter Vergleich: Dulaglutid + Metformin vs. Glimpepid + Metformin (Fragestellung B) (Fortsetzung)

Studie	Intervention / Vergleichsintervention	Brückenkomparator	Begleitmedikation
Studie mit Glimpepid			
HARMONY 3	Glimpepid, 1-mal/Tag, oral + Metformin (≥ 1500 mg/Tag), oral, in bisheriger Dosierung + Placebo für Sitagliptin, 1-mal/Tag, oral <u>Titration, Dosiserhöhung von Glimpepid</u> ▪ Anfangsdosis: 2 mg/Tag ▪ Dosiserhöhung (Woche 4 bis 143) auf 4 mg/Tag möglich <u>Abbruch der randomisierten Studienmedikation</u> Abbruch bei Auftreten von schweren oder wiederholten Hypoglykämien	Placebo für Glimpepid, 1-mal/Tag, oral + Metformin (≥ 1500 mg/Tag), oral, in bisheriger Dosierung + Sitagliptin (100 mg), 1-mal/Tag, oral	▪ <u>OAD-Behandlung</u> □ Vorbehandlung mindestens 12 Wochen vor dem Screening mit Metformin ≥ 1500 mg/Tag (oder maximal tolerierbarer Dosierung < 1500 mg/Tag für mindestens 8 Wochen vor der Randomisierung) in stabiler Dosierung für mindestens 8 Wochen ▪ <u>Bedarfsmedikation:</u> □ glykämische Notfallmedikation war innerhalb definierter Glukosegrenzwerte erlaubt
HbA1c: Hämoglobin A1c; max.: maximal; OAD: orales Antidiabetikum; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; vs. versus			

Dulaglutid-Studie (AWARD-5)

Studiendesign

Bei der Studie AWARD-5 handelt es sich um eine vom pU gesponserte randomisierte, aktiv-kontrollierte, doppelblinde Zulassungsstudie (Phase II/III) zum Vergleich von Dulaglutid und Sitagliptin (jeweils mit Metformin), die in 2 Stadien unterteilt war.

Stadium 1 diente der Dosisfindung für Dulaglutid (im Sinne einer Phase-II-Studie) und umfasste 9 parallele Behandlungsarme: 7 Arme mit unterschiedlichen Dulaglutid-Dosierungen (0,25 bis 3,0 mg/Woche) sowie einen Arm mit Sitagliptin und einen Arm mit Placebo (nach 26 Wochen gefolgt von Sitagliptin). Die Patienten aller Arme erhielten zusätzlich Metformin. Im Stadium 1 der Studie wurden 230 Patienten im Verhältnis 3:1:1 randomisiert den Interventionen Dulaglutid, Sitagliptin und Placebo (nach 26 Wochen gefolgt von Sitagliptin) zugeteilt. Dabei waren die Wahrscheinlichkeiten für eine Randomisierung in die beiden Kontrollarme konstant, die Randomisierung in die 7 Dulaglutidarme erfolgte adaptiv basierend auf Interimsauswertungen des Nutzen-Risikoprofils der einzelnen Dosierungen. Nachdem mehr als 200 Patienten randomisiert worden waren, wurden 2 Dulaglutid-Dosierungen ausgewählt, die in Stadium 2 weiter untersucht werden sollten. Dies waren die Dosierungen 0,75 mg/Woche und 1,5 mg/Woche. Die Auswahl erfolgte anhand eines prädefinierten Clinical utility index (CUI), in den die Veränderungen vom HbA1c-Ausgangswert, des Gewichts, des Pulses und des diastolischen Blutdrucks eingingen.

In Stadium 2 der Studie (im Sinne einer Phase-III-Studie) wurden weitere 972 Patienten im Verhältnis 2:2:2:1 in die ausgewählten Behandlungsarme Dulaglutid (0,75 mg/Woche), Dulaglutid (1,5 mg/Woche), Sitagliptin und Placebo (gefolgt von Sitagliptin) (jeweils mit Metformin) randomisiert. Hierbei erfolgte eine Stratifizierung nach Länderzugehörigkeit und HbA1c-Ausgangswert ($\leq 8,5\%$; $> 8,5\%$). Für die vorliegende Nutzenbewertung sind lediglich 2 der 4 Behandlungsarme relevant (1,5 mg/Woche Dulaglutid und Sitagliptin).

In die Studie wurden Patienten eingeschlossen, die Metformin oder ein anderes OAD in der Monotherapie oder eine Kombinationstherapie von Metformin mit anderen OAD erhalten hatten. Zudem waren auch Patienten ohne Vorbehandlung eingeschlossen. 88,2 % bzw. 86,3 % (Dulaglutid- bzw. Sitagliptinarm) der Patienten in dieser Studie bekamen bei Studieneinschluss Metformin (als Mono- oder Zweifachkombination), sodass davon ausgegangen werden kann, dass in der AWARD-5-Studie die Mehrheit der Patienten dem Kriterium „inadäquate glykämische Kontrolle unter Metformin“ entspricht. Der Anteil Patienten, die keine Vortherapie erhalten hatten, lag deutlich unter 10 %.

Die Studie umfasste nach dem Screening eine Lead-in-Phase mit einer Dauer von bis zu 11 Wochen, eine 104-wöchige Behandlungsphase (Stadium 1 und 2) und eine 4-wöchige Follow-up-Phase. Da die Patienten vor der Randomisierung mindestens 6 Wochen eine stabile Metformin-Dosis von ≥ 1500 mg/Tag erhalten haben mussten, diente die Lead-in-Phase dazu, die Metformindosis gegebenenfalls an diese Anforderung anzupassen und eventuelle zusätzliche OAD abzusetzen.

Das Design der Studie AWARD-5 war darauf angelegt, eine Patientenpopulation einzuschließen, die trotz Monotherapie mit Metformin mit einer Dosis ≥ 1500 mg täglich eine unzureichende Blutzuckerkontrolle aufweist. Es wird daher davon ausgegangen, dass die Patienten weitgehend der Zielpopulation der Fragestellung B entsprechen.

Der primäre Endpunkt der Studie war die Veränderung des HbA1c-Wertes nach 52 Behandlungswochen.

Therapieregime

Die Patienten erhielten je nach Behandlungsarm 1,5 mg/Woche Dulaglutid oder 100 mg/Tag Sitagliptin (sowie zusätzlich jeweils ≥ 1500 mg/Tag Metformin). Eine bedarfsabhängige Eskalation der Studienmedikation war nicht vorgesehen.

Eine Notfallmedikation war in dieser Studie nicht erlaubt. Bei persistierenden Hyperglykämien mit Blutglukosewerten über prädefinierten Grenzwerten, mussten die Patienten die Studie abbrechen.

Glimepirid-Studie (HARMONY 3)

Studiendesign

Die Studie HARMONY 3 ist eine randomisierte, aktivkontrollierte, doppelblinde Phase-III-Studie. Eingeschlossen waren erwachsene Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, bei denen trotz einer Behandlung mit Metformin in einer stabilen Dosierung von ≥ 1500 mg (oder einer maximal tolerierbaren Dosierung < 1500 mg/Tag) keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreicht wurde und die zur letzten Visite in der Stabilisierungsphase einen HbA1c-Wert zwischen 7 % und 10 % aufwiesen. Vor dem Screening sollten alle Patienten Metformin für mindestens 12 Wochen und davon mindestens 8 Wochen in stabiler Dosierung erhalten haben.

Die Studie bestand aus einer 4-wöchigen Stabilisierungsphase, einer Behandlungsphase von 156 Wochen und einer Nachbeobachtungsphase von 8 Wochen. Eine Interimsanalyse war per Protokoll geplant, nachdem alle Patienten mindestens Woche 104 erreicht haben.

Es wurden insgesamt 1049 Patienten im Verhältnis 3:3:3:1 in die 4 Behandlungsarme Albiglutid, Glimepirid, Sitagliptin und Placebo (jeweils mit Metformin) randomisiert. Eine Stratifizierung erfolgte nach HbA1c-Wert ($< 8,0$ % versus $\geq 8,0$ %), Myokardinfarkt in der Anamnese (ja versus nein) und Alter (< 65 versus ≥ 65 Jahre). In die beiden für die vorliegende Bewertung relevanten Studienarme wurden 317 Patienten (Glimepiridarm) und 313 Patienten (Sitagliptinarm) randomisiert.

Primärer Endpunkt der Studie war die Veränderung des HbA1c-Wertes nach 104 Wochen.

Therapieregime

Die Patienten erhielten nach der Randomisierung entweder eine fixe Dosis von 100 mg/Tag Sitagliptin oder eine Dosis von 2 mg/Tag Glimepirid, die ab Woche 4 maskiert auf 4 mg/Tag erhöht werden konnte. Zusätzlich erhielten alle Patienten ≥ 1500 mg/Tag Metformin. Eine hyperglykämische Notfallmedikation war nach Wahl des Prüfarztes zusätzlich zur randomisierten Studienmedikation und Hintergrundtherapie innerhalb definierter Glukosegrenzwerte erlaubt. Patienten, die eine Dosiserhöhung der Studien-medikation erhalten hatten, mussten diese höhere Dosis für mindestens 4 Wochen erhalten haben, bevor eine hyperglykämische Notfallmedikation eingesetzt werden konnte.

Gemäß der Fachinformation von Glimepirid soll bei Patienten, bei denen mit der maximalen Tagesdosis von Metformin allein eine ausreichende Stoffwechseleinstellung nicht erreicht werden kann, die Behandlung mit einer niedrigen Dosis begonnen werden, die dann in Abhängigkeit von der angestrebten Stoffwechseleinstellung schrittweise bis zur maximalen Tagesdosis von 6 mg erhöht wird [3]. In der Studie HARMONY 3 standen die Dosierungsmöglichkeiten von 1 mg, 3 mg, 5 mg und 6 mg nicht zur Verfügung. So konnten die Patienten weder mit der geringsten Anfangsdosis von 1 mg starten noch konnten Titrationsschritte von 1 mg durchgeführt werden. Auch konnte keine Erhöhung auf die maximale Dosierung von bis zu 6 mg erfolgen. Anstelle einer schrittweisen Erhöhung der Dosis konnte lediglich eine einmalige Dosiserhöhung um 2 mg durchgeführt werden. Eine individuell optimierte Behandlung unter Ausschöpfung der Möglichkeiten einer zulassungskonformen Anwendung von Glimepirid war daher nicht möglich. Insgesamt ist jedoch mit dem Einsatz einer 2- und 4-mg-Dosierung ein zulassungskonformer Einsatz von Glimepirid in der Studie HARMONY 3 erfolgt.

Abbildung 1 zeigt die Veränderung des HbA_{1c}-Wertes im Vergleich zum Ausgangswert bis Woche 104 in der Studie HARMONY 3. Fehlende Werte wurden durch die letzte vorhandene Messung ersetzt (last observation carried forward [LOCF]).

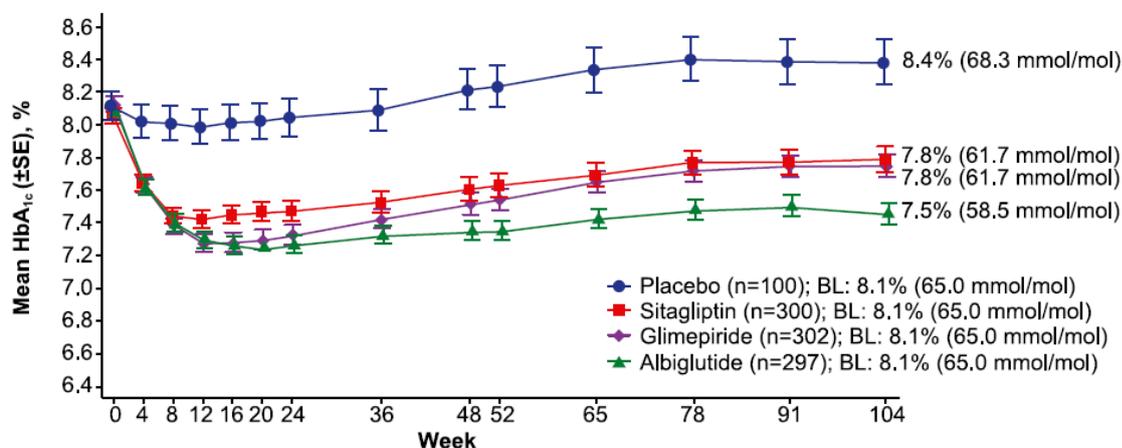


Abbildung 1: HbA_{1c}-Wertveränderung im Vergleich zum Ausgangswert bis Woche 104 in der Studie HARMONY 3 [4].

Insgesamt zeigt sich ein weitgehend einheitliches Bild der HbA1c-Verläufe in den beiden Behandlungsarmen Sitagliptin + Metformin und Glimepirid + Metformin. Die maximale Differenz im HbA1c-Wert zwischen den beiden Behandlungsarmen liegt bei ca. 0,2 Prozentpunkten (abgelesen aus Grafik). Da den vorliegenden Unterlagen zu HARMONY 3 für die Arme Sitagliptin + Metformin und Glimepirid + Metformin keine Angaben zu zeitlichen Verläufen der Hypoglykämien oder anderer patientenrelevanter Endpunkte (zerebrale oder kardiale Ereignisse) zu entnehmen sind, bleibt hinsichtlich des Einflusses des Glimepirid-Therapieregimes eine Unsicherheit. Die Ergebnisse der Studie HARMONY 3 werden jedoch als interpretierbar angesehen und für den indirekten Vergleich herangezogen.

Ähnlichkeit der Studien AWARD-5 und HARMONY 3

Studienpopulationen

Tabelle 8 zeigt die Charakteristika der Patienten in den eingeschlossenen Studien.

Tabelle 8: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT, indirekter Vergleich: Dulaglutid + Metformin vs. Glimepirid + Metformin (Fragestellung B)

Studie Gruppe	N ^a	Alter [Jahre] MW (SD)	Geschlecht [w / m] %	Gewicht [kg] MW (SD)	BMI [kg/m ²] MW (SD)	Diabetesdauer [Jahre] MW (SD)	HbA1c-Wert [%] MW (SD)	Ethnie [kaukasisch / nicht- kaukasisch] %	Therapie- abbrecher n (%)
Dulaglutid-Studie									
AWARD-5									
Dulaglutid 1,5 mg ^b	304	54 (10)	52 / 48	86,7 (17,5)	31,4 (4,6)	7,0 (5,5)	8,1 (1,1)	52 / 48 ^{c, d}	112 (36,8) ^e
Sitagliptin ^b	315	54 (10)	52 / 48	86,0 (16,9)	31,0 (4,2)	7,2 (4,9)	8,1 (1,1)	50 / 50 ^{c, d}	129 (41,0) ^e
Glimepirid-Studie									
HARMONY 3									
Sitagliptin ^b	313	54 (10)	54 / 46	90,3 (19,1)	32,5 (5,4)	5,8 (4,8)	8,1 (0,8)	75 ^f / 18 ^{d, g, h}	90 (28,8) ^d
Glimepirid ^b	317	54 (10)	49 / 51	91,8 (20,4)	32,5 (5,5)	6,0 (4,8)	8,1 (0,8)	72 ^f / 18 ^{d, g, h}	89 (28,1) ^d
<p>a: Anzahl randomisierter Patienten. Werte, die auf anderen Patientenzahlen basieren, werden in der entsprechenden Spalte gekennzeichnet, wenn Abweichung relevant.</p> <p>b: plus Metformin</p> <p>c: Diese Gruppe setzt sich zusammen aus afrikanischer Herkunft, Ureinwohner Australiens und / oder Torres-Strait-Insulaner, Asien – ostasiatischer Herkunft, Asien westasiatischer Herkunft (indischer Subkontinent), Ureinwohner Amerikas und lateinamerikanischer Herkunft.</p> <p>d: eigene Berechnung</p> <p>e: Studienabbrecher</p> <p>f: Laut Publikation [4] setzt sich diese Gruppe aus weißer, kaukasischer und europäischer Herkunft zusammen.</p> <p>g: Diese Gruppe setzt sich zusammen aus afroamerikanischer / afrikanischer Herkunft und asiatischer Herkunft [4].</p> <p>h: Laut Publikation [4] bezogen auf Anzahl ausgewerteter Patienten, 302 (Sitagliptin) vs. 307 (Glimepirid). Zu 22 vs. 32 Patienten liegen keine Angaben vor.</p> <p>BMI: Body-Mass-Index; HbA1c: Hämoglobin A1c; MW: Mittelwert; m: männlich; N: Anzahl randomisierter Patienten; n: Anteil Patienten mit Ereignis; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; w: weiblich; vs.: versus</p>									

Beide Studien (AWARD-5 und HARMONY 3) waren darauf angelegt, eine Patientenpopulation einzuschließen, die trotz einer Monotherapie mit Metformin (≥ 1500 mg/Tag) eine unzureichende Blutzuckerkontrolle aufweist. Es wird daher davon ausgegangen, dass in beiden Studien die Patienten weitgehend der Zielpopulation entsprechen.

Hinsichtlich der Charakteristika Alter, Geschlecht und Erkrankungsdauer besteht weder zwischen den Studien noch zwischen den einzelnen Armen der jeweiligen Studien ein relevanter Unterschied. So waren die Patienten im Durchschnitt 54 Jahre alt und seit ca. 7 bzw. 6 Jahren (AWARD-5 bzw. HARMONY 3) an Diabetes erkrankt. In allen betrachteten Studienarmen wurden jeweils etwa zu gleichen Teilen Männer und Frauen eingeschlossen.

Auch in Bezug auf den mittleren HbA1c-Wert zu Studienbeginn zeigt sich kein bedeutsamer Unterschied. Dieser lag in allen Behandlungsarmen der beiden Studien bei rund 8,1 %. Das mittlere Gewicht der Patienten in der Studie AWARD-5 war mit 87 bzw. 86 kg (Dulaglutid- bzw. Sitagliptinarm) etwas niedriger als in der Studie HARMONY 3 (90,3 bzw. 91,8 kg im Sitagliptin- bzw. Glimperidarm). Der Body-Mass-Index war in allen 4 Studienarmen vergleichbar und lag in der Studie AWARD-5 bei rund 31,2 und in der Studie HARMONY 3 bei 31,5 kg/m².

In der Studie AWARD-5 haben 36,8 bzw. 41,0 % (Dulaglutid- bzw. Sitagliptinarm) der Patienten die Studie abgebrochen. Für die Studie HARMONY 3 liegen lediglich Daten zu den Therapieabbrüchen vor. Der Anteil der Therapieabbrecher in der Studie HARMONY 3 war mit 28,8 bzw. 28,1 % (Sitagliptin- bzw. Glimperidarm) etwas niedriger als der Anteil der Studienabbrecher in der Studie AWARD-5.

Aus den vorliegenden Daten gehen keine maßgeblichen Unterschiede hinsichtlich der Studienpopulationen zwischen den Studien AWARD-5 und HARMONY 3 hervor, sodass die beiden Studien für einen adjustierten indirekten Vergleich diesbezüglich als hinreichend ähnlich angesehen werden.

Therapieregime

Wie für die Studie HARMONY 3 geschildert, ergibt sich für den Glimperidarm aufgrund der zu hohen Anfangsdosis von 2 mg und der festgelegten Dosissteigerung auf 4 mg eine Unsicherheit, da damit die Behandlung für zumindest einen Teil der Patienten vermutlich nicht optimal war.

Ein Vergleich der HbA1c-Verläufe unter Dulaglutid + Metformin (in der Studie AWARD-5, Abbildung 2) und Glimperid + Metformin (in der Studie HARMONY 3, Abbildung 1) zeigt bei vergleichbaren HbA1c-Ausgangswerten eine Reduktion des HbA1c-Wertes durch Dulaglutid (1,5 mg) bereits in den ersten 3 Monaten der Behandlung (-1,26 %), welche die maximale unter Glimperid beobachtete Reduktion (ca. -0,82 % zu Woche 12, geschätzt aus Abbildung 1) deutlich übertrifft. Das in der Studie HARMONY 3 eingesetzte Glimperid-Therapieregime führt daher wahrscheinlich nicht zu einer relevanten Erhöhung der

Hypoglykämie-Wahrscheinlichkeit der Patienten des Glimpepidarms der Studie HARMONY 3 im Vergleich zu den Patienten des Dulaglutidarms der Studie AWARD-5.

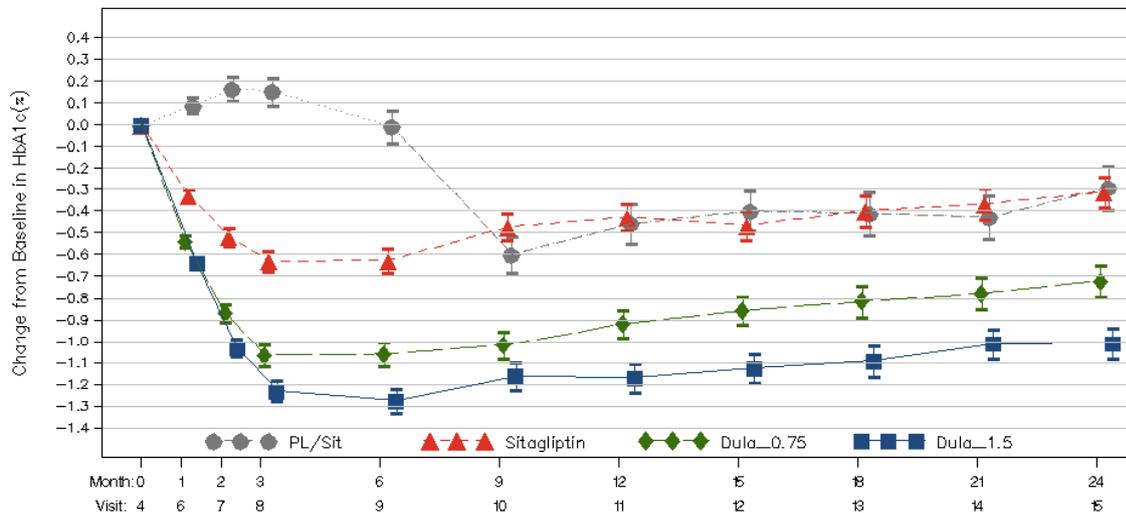


Abbildung 2: HbA1c-Wertveränderung im Vergleich zum Ausgangswert bis Woche 104 in der Studie AWARD-5 (fehlende Werte wurden mittels MMRM ersetzt)

Brückenkompator

Für einen adjustierte indirekten Vergleich ist auch die Vergleichbarkeit des Brückenkompators (Sitagliptin + Metformin) relevant. Diese wird für die vorliegenden Studien als ausreichend angesehen.

Zum einen waren die Dosisvorgaben des Brückenkompators in beiden Studien identisch: 100 mg/Tag Sitagliptin in Kombination mit ≥ 1500 mg/Tag Metformin.

Zum anderen zeigt sich die Ähnlichkeit auch in einer vergleichbaren Senkung des HbA1c-Wertes in den Sitagliptinarmen der beiden Studien. Ausgehend von nahezu identischen HbA1c-Wert zu Studienbeginn (8,09 % in AWARD-5 und 8,1 % in HARMONY 3) betrug die maximale Senkung des HbA1c-Wertes (nach ca. 12 Wochen) durch Sitagliptin + Metformin in der Studie AWARD-5 0,63 % und in der Studie HARMONY 3 ca. 0,64 % (geschätzt aus Abbildung 1). Zu Woche 104 senkte Sitagliptin + Metformin den durchschnittlichen HbA1c-Wert um 0,31 % (AWARD-5) bzw. 0,28 % (HARMONY 3).

Konsequenzen für den Studieneinschluss und die Bewertung

Aus den vorliegenden Daten gehen keine maßgeblichen Unterschiede zwischen den betrachteten Studien hervor. Insgesamt werden die beiden Studien AWARD-5 und HARMONY 3 als hinreichend ähnlich angesehen, um die Ähnlichkeitsannahme für einen adjustierten indirekten Vergleich nicht zu verwerfen.

Verzerrungspotenzial auf Studienebene

Tabelle 9 zeigt das Verzerrungspotenzial auf Studienebene.

Tabelle 9: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT, indirekter Vergleich: Dulaglutid + Metformin vs. Glimpepid + Metformin (Fragestellung B)

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungs- sequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
Studie mit Dulaglutid							
AWARD-5	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig
Studie mit Glimpepid							
HARMONY 3	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig
RCT: randomisierte kontrollierte Studie; vs.: versus							

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde für beide Studien als niedrig eingestuft. Für die Studie HARMONY 3 erfolgte die Bewertung des Verzerrungspotenzials unter Einbeziehung der in der Nutzenbewertung zu Albiglutid (A14-36) [5] enthaltenen Informationen.

Die Bewertung für die Studie HARMONY 3 weicht von der Einstufung des pU ab, der das Kriterium „ergebnisunabhängige Berichterstattung“ als unklar eingeschätzt und das Verzerrungspotenzial auf Studienebene für diese Studie als hoch bewertet hat.

2.4.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen

2.4.2.1 Eingeschlossene Endpunkte

In die Bewertung sollten folgende patientenrelevante Endpunkte eingehen (zur Begründung siehe Abschnitt 2.8.3.2.5.3):

- Mortalität
 - Gesamtmortalität
- Morbidität
 - mikro- und makrovaskuläre Folgekomplikationen
- gesundheitsbezogene Lebensqualität
- Nebenwirkungen
 - schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)
 - Abbruch wegen unerwünschter Ereignisse (UE)
 - schwere Hypoglykämien
 - symptomatische Hypoglykämien (Blutzucker \leq 54 mg/dl; Blutzucker \leq 70 mg/dl)
 - Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts
 - Übelkeit
 - Diarrhö
 - Erbrechen
 - Pankreatitis
 - Reaktionen an der Injektionsstelle

Die Auswahl der patientenrelevanten Endpunkte weicht von der Auswahl des pU ab, der im Dossier (Modul 4 B) weitere Endpunkte herangezogen hat. Die Auswahl der Endpunkte wird in Abschnitt 2.8.3.2.5.3 begründet.

Tabelle 10 zeigt, für welche Endpunkte in den eingeschlossenen Studien Daten zur Verfügung standen.

Tabelle 10: Matrix der Endpunkte – RCT, indirekter Vergleich: Dulaglutid + Metformin vs. Glimепirid + Metformin (Fragestellung B)

Studie	Endpunkte													
	Gesamtmortalität	Morbidität (mikro- und makrovaskuläre Folgekomplikationen)	gesundheitsbezogene Lebensqualität	SUE	Abbruch wegen UE	schwere Hypoglykämien	symptomatische Hypoglykämien (Blutzucker \leq 54 mg/dl)	symptomatische Hypoglykämien (Blutzucker \leq 70 mg/dl)	Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Übelkeit	Diarrhö	Erbrechen	Pankreatitis	Reaktionen an der Injektionsstelle
Dulaglutid-Studie														
AWARD-5	ja	nein ^a	nein ^b	ja	ja	ja	nein ^c	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja
Glimепirid-Studie														
HARMONY 3	ja	nein ^a	nein ^b	ja	ja	ja	nein ^c	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja

a: Es liegen keine relevanten Daten vor, zur Begründung siehe Abschnitt 2.8.3.2.5.3 der vorliegenden Dossierbewertung.
b: Der Endpunkt wurde in der AWARD-5-Studie, nicht aber in der Studie HARMONY 3 erhoben, und konnte nicht in den indirekten Vergleich eingeschlossen werden.
c: Für die Studie HARMONY 3 sind die Daten nicht publiziert, daher konnte der Endpunkt nicht in den indirekten Vergleich eingeschlossen werden.
RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus

2.4.2.2 Verzerrungspotenzial

Tabelle 11 beschreibt das Verzerrungspotenzial für die relevanten Endpunkte.

Tabelle 11: Verzerrungspotenzial auf Studien- und Endpunktebene – RCT, indirekter Vergleich: Dulaglutid + Metformin vs. Glimепirid + Metformin (Fragestellung B)

Studie	Studienebene	Endpunkte													
		Gesamtmortalität	Morbidität (mikro- und makrovaskuläre Folgekomplikationen)	gesundheitsbezogene Lebensqualität	SUE	Abbruch wegen UE	schwere Hypoglykämien	symptomatische Hypoglykämien (Blutzucker ≤ 54 mg/dl)	symptomatische Hypoglykämien (Blutzucker ≤ 70 mg/dl)	Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Übelkeit	Diarrhö	Erbrechen	Pankreatitis	Reaktionen an der Injektionsstelle
Dulaglutid-Studie															
AWARD-5	N	N	– ^a	– ^b	N	N	N	– ^d	N	N	N	N	N	N	N
Glimепirid-Studie															
HARMONY 3	N	N	– ^a	– ^b	N	N	H ^c	– ^d	H ^c	N	N	N	N	N	N
<p>a: Es liegen keine relevanten Daten vor.</p> <p>b: Der Endpunkt wurde in der AWARD-5-Studie nicht aber in der HARMONY 3 erhoben, und konnte nicht in den indirekten Vergleich eingeschlossen werden.</p> <p>c: Aufgrund der Unsicherheiten zum Einsatz von Glimепirid als potenziell hoch verzerrt eingestuft (siehe Abschnitt 2.4.1.2).</p> <p>d: Der Endpunkt wurde in beiden Studien erhoben, für die Studie HARMONY 3 aber nicht publiziert, und konnte nicht in den indirekten Vergleich eingeschlossen werden.</p> <p>H: hoch; N: niedrig; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus</p>															

Die Einschätzung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene stimmt für die Studie AWARD-5 mit der des pU überein.

Für die Studie HARMONY 3 wurde das Verzerrungspotenzial für alle Endpunkte mit Ausnahme der schweren und symptomatischen Hypoglykämien (Blutzucker < 70 mg/dl) als niedrig eingestuft. Die Endpunkte der schweren und symptomatischen Hypoglykämien wurden aufgrund der Unsicherheiten zum Einsatz von Glimperid in der Studie (siehe Abschnitt 2.4.1.2) als potenziell hoch verzerrt eingestuft.

Dies weicht – mit Ausnahme der Endpunkte der schweren und symptomatischen Hypoglykämien – von der Einschätzung des pU ab. Aufgrund des aus seiner Sicht hohen Verzerrungspotenzials auf Studienebene stuft er auch das Verzerrungspotenzial aller Endpunkte dieser Studie als hoch ein.

Eine ausführliche Begründung der Einschätzung des Verzerrungspotenzials findet sich in Abschnitt 2.8.3.2.5.2.

2.4.2.3 Ergebnisse

Tabelle 12 und Tabelle 13 enthalten die Ergebnisse zum Vergleich von Dulaglutid mit Sitagliptin (jeweils mit Metformin) und zum Vergleich von Glimperid mit Sitagliptin (jeweils mit Metformin) sowie die Ergebnisse zu den auf diesen Studien basierenden adjustierten indirekten Vergleichen von Dulaglutid mit Glimperid. Die Daten aus Modul 4 B des pU werden, wo notwendig, durch eigene Berechnungen ergänzt.

In der Studie AWARD-5 war eine Notfallmedikation während der Studie nicht erlaubt; anhaltende Hyperglykämien führten zu einem Abbruch der Studie. In der Studie HARMONY 3 war hingegen eine Notfallmedikation erlaubt. Für diese Studie liegen je nach Endpunkt unterschiedliche Auswerteziträume vor: für die Hypoglykämie-Endpunkte sind nur Auswertungen bis zur Notfallmedikation vorhanden, für die Endpunkte Diarrhö und Übelkeit sind sowohl Ergebnisse bis zum Erhalt der Notfallmedikation als auch für die gesamte Studiendauer verfügbar. Für die übrigen Endpunkte liegen ausschließlich die Ergebnisse für die gesamte Studiendauer vor. Generell sind auch Ereignisse unter und nach Notfallmedikation von Interesse. Da aber in der Studie AWARD-5 die Möglichkeit einer Notfallmedikation nicht vorhanden war, werden für die Endpunkte, für die Auswertungen zu beiden Zeitpunkten (bis zur Notfallmedikation oder gesamte Studiendauer) vorhanden sind (Diarrhö und Übelkeit), die Ergebnisse bis zur Notfallmedikation herangezogen (siehe 2.8.3.2.5.3). Die Ergebnisse zu den beiden Zeitpunkten unterscheiden sich für die genannten Endpunkte jedoch nicht wesentlich, sodass die Wahl des Auswertezitraums keine relevanten Konsequenzen auf das Ergebnis hat.

Da es sich in der Fragestellung B um einen adjustierten indirekten Vergleich nach Bucher mit nur je einer Studie handelt und kein direkter Vergleich vorliegt, ist keine Überprüfung der

Homogenität bzw. Konsistenz möglich. Aus den vorliegenden Daten werden daher maximal Anhaltspunkte für einen Zusatznutzen oder Schaden abgeleitet.

Tabelle 12: Ergebnisse (Mortalität, Nebenwirkungen) – RCT, indirekter Vergleich:
Dulaglutid + Metformin vs. Glimepirid + Metformin (Fragestellung B)

Endpunktkategorie Endpunkt Studie	Dulaglutid (1,5 mg) ^a bzw. Glimepirid ^a		Sitagliptin ^a		Gruppenunterschied RR [95 %-KI]; p-Wert
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	
Mortalität					
Gesamt mortalität					
Dulaglutid (1,5 mg) vs. Sitagliptin					
AWARD-5	304	1 (0,3)	315	2 (0,6)	0,52 [0,05; 5,68]; > 0,999
Glimepirid vs. Sitagliptin					
HARMONY 3	307	3 (1,0)	302	1 (0,3)	2,95 [0,31; 28,21]; 0,624
adjustierter indirekter Vergleich^b					
Dulaglutid vs. Glimepirid					0,18 [0,01; 4,72]; 0,300
Nebenwirkungen					
UE					
Dulaglutid (1,5 mg) vs. Sitagliptin					
AWARD-5	304	260 (85,5)	315	243 (77,1)	
Glimepirid vs. Sitagliptin					
HARMONY 3	307	248 ^c (80,8)	302	228 ^c (75,5)	
SUE					
Dulaglutid (1,5 mg) vs. Sitagliptin					
AWARD-5 ^d	304	36 (11,8)	315	32 (10,2)	1,17 [0,74; 1,83]; 0,503
Glimepirid vs. Sitagliptin					
HARMONY 3 ^d	307	29 (9,4)	302	27 (8,9)	1,06 [0,64; 1,74]; 0,829
adjustierter indirekter Vergleich^b					
Dulaglutid vs. Glimepirid					1,10 [0,56; 2,16]; 0,774
Abbruch wegen UE					
Dulaglutid (1,5 mg) vs. Sitagliptin					
AWARD-5 ^e	304	63 (20,7)	315	65 (20,6)	0,99 [0,73; 1,34]; 0,947
Glimepirid vs. Sitagliptin					
HARMONY 3 ^e	307	14 (4,6)	302	11 (3,6)	1,25 [0,58; 2,71]; 0,568
adjustierter indirekter Vergleich^b					
Dulaglutid vs. Glimepirid					0,79 [0,34; 1,82]; 0,579

(Fortsetzung)

Tabelle 12: Ergebnisse (Mortalität, Nebenwirkungen) – RCT, indirekter Vergleich:
Dulaglutid + Metformin vs. Glimepirid + Metformin (Fragestellung B) (Fortsetzung)

Endpunktkategorie Endpunkt Studie	Dulaglutid (1,5 mg) ^a bzw. Glimepirid ^a		Sitagliptin ^a		Gruppenunterschied RR [95 %-KI]; p-Wert
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	
Nebenwirkungen					
schwere Hypoglykämien					
Dulaglutid (1,5 mg) vs. Sitagliptin					
AWARD-5	304	0 (0)	315	0 (0)	n. b.
Glimepirid vs. Sitagliptin					
HARMONY 3	307	0 (0)	302	0 (0)	n. b.
adjustierter indirekter Vergleich^b					
Dulaglutid vs. Glimepirid					
n. b.					
symptomatische Hypoglykämien (Blutzucker ≤ 54 mg/dl)					
Es liegen keine verwertbaren Daten vor.					
symptomatische Hypoglykämien (Blutzucker ≤ 70 mg/dl)					
Dulaglutid (1,5 mg) vs. Sitagliptin					
AWARD-5	304	33 (10,9)	315	18 (5,7)	1,90 [1,09; 3,30]; 0,020
Glimepirid vs. Sitagliptin					
HARMONY 3	307	55 (17,9)	302	5 (1,7)	10,82 [4,39; 26,66]; < 0,001
adjustierter indirekter Vergleich^b					
Dulaglutid vs. Glimepirid					
0,18 [0,06; 0,51]; 0,001					
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts					
Dulaglutid (1,5 mg) vs. Sitagliptin					
AWARD-5	304	139 (45,7)	315	94 (29,8)	1,53 [1,24; 1,89] ^c ; < 0,001 ^f
Glimepirid vs. Sitagliptin					
HARMONY 3	307	85 (27,7)	302	75 (24,8)	1,11 [0,85; 1,46] ^c ; 0,474 ^f
adjustierter indirekter Vergleich^{b, c}					
Dulaglutid vs. Glimepirid					
1,37 [0,98; 1,93] 0,066					
Übelkeit					
Dulaglutid (1,5 mg) vs. Sitagliptin					
AWARD-5	304	53 (17,4)	315	21 (6,7)	2,62 [1,62; 4,23]; < 0,001
Glimepirid vs. Sitagliptin					
HARMONY 3	307	16 ^c (5,2)	302	19 ^c (6,3)	0,79 [0,42; 1,49]; 0,461
adjustierter indirekter Vergleich^b					
Dulaglutid vs. Glimepirid					
3,32 [1,50; 7,38]; 0,003					

(Fortsetzung)

Tabelle 12: Ergebnisse (Mortalität, Nebenwirkungen) – RCT, indirekter Vergleich:
Dulaglutid + Metformin vs. Glimepirid + Metformin (Fragestellung B) (Fortsetzung)

Endpunktkategorie Endpunkt Studie	Dulaglutid (1,5 mg) ^a bzw. Glimepirid ^a		Sitagliptin ^a		Gruppenunterschied RR [95 %-KI]; p-Wert
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	
Nebenwirkungen					
Diarrhö					
Dulaglutid (1,5 mg) vs. Sitagliptin					
AWARD-5	304	49 (16,1)	315	18 (5,7)	2,82 [1,68; 4,73]; < 0,001
Glimepirid vs. Sitagliptin					
HARMONY 3	307	24 ^c (7,8)	302	26 ^c (8,6)	0,91 [0,53; 1,55]; 0,722
adjustierter indirekter Vergleich^b					
Dulaglutid vs. Glimepirid					
3,11 [1,48; 6,52]; 0,003					
Erbrechen					
Dulaglutid (1,5 mg) vs. Sitagliptin					
AWARD-5	304	41 (13,5)	315	11 (3,5)	3,86 [2,02; 7,37] ^c ; <0,001 ^f
Glimepirid vs. Sitagliptin					
HARMONY 3	307	11 ^c (3,6)	302	13 ^c (4,3)	0,83 [0,38; 1,83] ^c ; 0,666 ^f
adjustierter indirekter Vergleich^{b, c}					
Dulaglutid vs. Glimepirid					
4,64 [1,68; 12,85]; 0,003					
Pankreatitis					
Dulaglutid (1,5 mg) vs. Sitagliptin					
AWARD-5	304	0 (0)	315	2 (0,6)	0,14 [0,01; 2,24]; 0,499 ^g
Glimepirid vs. Sitagliptin					
HARMONY 3 ^h	307	0 (0)	302	0 (0)	n. b.
adjustierter indirekter Vergleich^b					
Dulaglutid vs. Glimepirid					
n. b.					
Reaktionen an der Injektionsstelle					
Dulaglutid (1,5 mg) vs. Sitagliptin					
AWARD-5	304	4 (1,3)	315	3 (1,0)	1,38 [0,31; 6,12] ^c ; 0,694 ^f
Glimepirid vs. Sitagliptin					
HARMONY 3	307	24 (7,8)	302	19 (6,3)	1,24 [0,70; 2,22] ^c ; 0,497 ^f
adjustierter indirekter Vergleich^{b, c}					
Dulaglutid vs. Glimepirid					
1,11 [0,23; 5,50]; 0,897					

(Fortsetzung)

Tabelle 12: Ergebnisse (Mortalität, Nebenwirkungen) – RCT, indirekter Vergleich: Dulaglutid + Metformin vs. Glimepirid + Metformin (Fragestellung B) (Fortsetzung)

a: plus Metformin
b: indirekter Vergleich nach Bucher [6]
c: eigene Berechnung
d: Hierbei wurden auch Hypoglykämien erfasst. In beiden Studien traten keine schweren Hypoglykämien auf.
e: Hierbei wurden auch Hypoglykämien erfasst. Bei der Studie AWARD-5 brach kein Patient in der Gesamtpopulation die Therapie wegen Hypoglykämien ab. Für die Studie HARMONY 3 liegen keine entsprechenden Daten vor, jedoch traten keine schweren Hypoglykämien auf.
f: eigene Berechnung, unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach [7])
g: Peto OR
h: In der Studie HARMONY 3 gab es 2 Verdachtsfälle für Pankreatitis unter Glimepirid, die aber im Adjudizierungsverfahren nicht bestätigt wurden.
KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit Ereignis (mindestens einem); n. b.: nicht berechenbar; OR: Odds Ratio; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus

Tabelle 13: Ergebnisse (Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, ergänzender Endpunkt) – RCT, indirekter Vergleich: Dulaglutid + Metformin vs. Glimepirid + Metformin (Fragestellung B)

Endpunkt-kategorie	Dulaglutid (1,5 mg) ^a bzw. Glimepirid ^a			Sitagliptin ^a			Gruppenunterschied MWD [95 %-KI]; p-Wert
	N ^b	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung Studien- ende MW ^c (SE)	N ^b	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung Studien- ende MW ^c (SE)	
Morbidität (mikro- und makrovaskuläre Folgekomplikationen)							
Es liegen keine verwertbaren Daten vor.							
gesundheitsbezogene Lebensqualität							
Es liegen keine verwertbaren Daten vor.							
ergänzender Endpunkt Körpergewicht (kg)							
Dulaglutid (1,5 mg) vs. Sitagliptin							
AWARD-5	303	86,67 (17,45)	-2,88 (0,25)	314	85,97 (16,91)	-1,75 (0,25)	-1,14 [-1,78; -0,49]; < 0,001
Glimepirid vs. Sitagliptin							
HARMONY 3	302	91,8 (20,4)	1,17 (0,24)	300	90,3 (19,1)	-0,86 (0,24)	2,03 [1,37; 2,69]; < 0,001
adjustierter indirekter Vergleich^d							
Dulaglutid vs. Glimepirid							-3,17 [-4,09; -2,25]; < 0,001
a: plus Metformin							
b: Anzahl der Patienten, die in der Auswertung zur Berechnung des Effektschätzers berücksichtigt wurden, die Werte bei Studienanfang können auf anderen Patientenzahlen basieren							
c: wenn nicht anders angegeben, LOCF-Auswertung der ITT-Population							
d: indirekter Vergleich nach Bucher [6]							
ITT: intention to treat; KI: Konfidenzintervall; LOCF: Last Observation Carried Forward; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; vs.: versus							

Mortalität

Gesamtmortalität

Für den Endpunkt Gesamtmortalität zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Dulaglutid + Metformin und Glimepirid + Metformin. Es gibt daher keinen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Dulaglutid + Metformin im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie Metformin + Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid). Ein Zusatznutzen ist damit für diesen Endpunkt nicht belegt. Dies entspricht der Einschätzung des pU.

Morbidität

Zu mikro- und makrovaskulären Folgekomplikationen lagen keine für einen direkten oder indirekten Vergleich verwertbaren Daten vor. Es gibt daher keinen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Dulaglutid + Metformin im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie Metformin + Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid), ein Zusatznutzen ist damit für patientenrelevante Endpunkte aus der Kategorie Morbidität nicht belegt. Dies weicht von der Einschätzung des pU ab, der auf Basis der Blutglukosekontrolle, der Veränderung des Körpergewichts und des Bauchumfangs einen Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen ableitet.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität lagen keine für einen direkten oder indirekten Vergleich verwertbaren Daten vor. Es gibt daher keinen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Dulaglutid + Metformin im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie Metformin + Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid). Ein Zusatznutzen ist damit für diesen Endpunkt nicht belegt. Dies entspricht der Einschätzung des pU.

Nebenwirkungen

SUE und Abbruch wegen UE

Für die Endpunkte SUE und Abbruch wegen UE zeigen sich im indirekten Vergleich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. Es gibt daher keinen Anhaltspunkt für einen größeren oder geringeren Schaden von Dulaglutid + Metformin im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie Metformin + Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid). Ein Zusatznutzen ist damit für diesen Endpunkt nicht belegt. Dies entspricht der Einschätzung des pU.

Schwere Hypoglykämien

In beiden Studien traten in den relevanten Behandlungsarmen keine schweren Hypoglykämien auf. Es gibt daher keinen Anhaltspunkt für einen größeren oder geringeren Schaden von Dulaglutid + Metformin im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie Metformin + Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid), ein Zusatznutzen ist damit für diese Endpunkte nicht belegt.

Der pU stellt keine Daten zu schweren Hypoglykämien in der Studie HARMONY 3 dar und beansprucht für diesen Endpunkt keinen Zusatznutzen.

Symptomatische Hypoglykämien

Für den Endpunkt symptomatische Hypoglykämien liegen lediglich Ergebnisse zu einem Blutzuckergrenzwert ≤ 70 mg/dl vor. Analysen zu Hypoglykämien mit einem niedrigeren Blutzuckerswellenwert (≤ 54 mg/dl) sind für die Studie HARMONY 3 nicht publiziert und werden vom pU nicht vorgelegt.

Für symptomatische Hypoglykämien mit einem Blutzuckergrenzwert ≤ 70 mg/dl zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Dulaglutid + Metformin gegenüber Glimepirid + Metformin. Hieraus ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden von Dulaglutid + Metformin im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie Metformin + Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid).

Dies weicht von der Einschätzung des pU ab, der für diesen Endpunkt einen Hinweis auf einen geringeren Schaden von Dulaglutid abgeleitet hat.

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Für den Endpunkt Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (System Organ Class [SOC] nach Medical Dictionary for Regulatory Activities [MedDRA]) zeigt sich im indirekten Vergleich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es gibt daher keinen Anhaltspunkt für einen größeren oder geringeren Schaden von Dulaglutid + Metformin im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie Metformin + Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid). Ein Zusatznutzen ist damit für diesen Endpunkt nicht belegt.

Der pU legt in Modul 4 B des Dossiers für die in den Vergleich eingeschlossenen Studien AWARD-5 und HARMONY 3 keine Auswertung zur SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts vor.

Übelkeit, Diarrhö und Erbrechen

Für die Endpunkte Übelkeit, Diarrhö und Erbrechen zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Dulaglutid + Metformin im Vergleich mit Glimepirid + Metformin. Hieraus ergeben sich Anhaltspunkte für einen größeren Schaden von Dulaglutid + Metformin im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie Metformin + Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid).

Für die Endpunkte Übelkeit und Diarrhö weicht dies von der Einschätzung des pU ab, der einen Hinweis auf einen größeren Schaden ableitet. Zu dem Endpunkt Erbrechen legt der pU keine Auswertungen vor.

Pankreatitis

Bei keinem Patienten in den beiden relevanten Behandlungsarmen, Dulaglutid + Metformin und Glimperid + Metformin, trat eine durch ein unabhängiges Komitee bestätigte Pankreatitis auf. Es gibt daher keinen Anhaltspunkt für einen größeren oder geringeren Schaden von Dulaglutid + Metformin im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie Metformin + Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimperid). Ein Zusatznutzen ist damit für diesen Endpunkt nicht belegt.

Dies stimmt mit der Einschätzung des pU überein, der die Studienergebnisse zwar darstellt, diese aber nicht für den indirekten Vergleich heranzieht und für diesen Endpunkt keinen Zusatznutzen beansprucht.

Reaktionen an der Injektionsstelle

Für den Endpunkt Reaktionen an der Injektionsstelle (SOC) zeigt sich im indirekten Vergleich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es gibt daher keinen Anhaltspunkt für einen größeren oder geringeren Schaden von Dulaglutid + Metformin im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie Metformin + Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimperid). Ein Zusatznutzen ist damit für diesen Endpunkt nicht belegt.

Es ist zu beachten, dass die Patienten im Glimperidarm Placeboinjektionen erhalten haben. Die vorliegenden Ergebnisse stellen daher den substanzspezifischen Unterschied – Injektion mit Dulaglutid versus Injektion mit Placebo – dar. Dabei ist zu berücksichtigen, dass die zweckmäßige Vergleichstherapie Glimperid oral angewendet wird. Aufgrund der Darreichungsform ist davon auszugehen, dass unter Anwendung von Glimperid gar keine Ereignisse für diesen Endpunkt auftreten können. Hierdurch wird der tatsächliche Unterschied zwischen den Interventionen unterschätzt. Da der Ereignisanteil im Dulaglutidarm mit 1,3 % aber gering ist und zudem unter dem Ereignisanteil in der Glimperidstudie (7,8 %) liegt, bleibt dies für die vorliegende Nutzenbewertung ohne Konsequenz.

Die Einschätzung zum Zusatznutzen stimmt mit der des pU überein, der zu diesem Endpunkt keine Auswertung vorlegt.

2.4.2.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren

Für die vorliegende Nutzenbewertung von Dulaglutid werden keine Subgruppenanalysen betrachtet (siehe Abschnitt 2.8.3.2.2). Dies stimmt mit dem Vorgehen des pU in Modul 4 B des Dossiers überein.

2.4.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Im Folgenden wird die Herleitung von Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens auf Endpunktebene dargestellt. Dabei werden die verschiedenen Endpunktkategorien und die

Effektgrößen berücksichtigt. Die hierzu verwendete Methodik ist in den Allgemeinen Methoden des IQWiG erläutert [8].

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen anhand der Aggregation der auf Endpunktebene hergeleiteten Aussagen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

2.4.3.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene

Die in Abschnitt 2.4.2 präsentierte Datenlage ergibt sowohl einen Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden für die Kombination Dulaglutid + Metformin im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie Metformin + Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimperid) für symptomatische Hypoglykämien (Blutzucker ≤ 70 mg/dl) als auch einen Anhaltspunkt für einen größeren Schaden für die Endpunkte Übelkeit, Diarrhö und Erbrechen.

Ausgehend von diesen Ergebnissen wird das Ausmaß des jeweiligen Zusatznutzens auf Endpunktniveau eingeschätzt (siehe Tabelle 14).

Tabelle 14: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Dulaglutid + Metformin vs. Metformin + Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid) (Fragestellung B)

Endpunktkategorie Endpunkt	Dulaglutid + Metformin vs. Sitagliptin + Metformin Effektschätzer [95 %-KI] ^a p-Wert ^a Wahrscheinlichkeit ^b	Ableitung des Ausmaßes ^c
Mortalität		
Gesamt mortalität	RR: 0,18 [0,01; 4,72] p = 0,300	Zusatznutzen nicht belegt
Morbidität (mikro- und makrovaskuläre Folgekomplikationen)		
	Es liegen keine verwertbaren Daten vor.	
gesundheitsbezogene Lebensqualität		
	Es liegen keine verwertbaren Daten vor.	
Nebenwirkungen		
SUE	RR: 1,10 [0,56; 2,16] p = 0,774	größerer / geringerer Schaden nicht belegt
Abbruch wegen UE	RR: 0,79 [0,34; 1,82] p = 0,579	größerer / geringerer Schaden nicht belegt
schwere Hypoglykämien ^d	RR: n. b. p = n. b.	größerer / geringerer Schaden nicht belegt
symptomatische Hypoglykämien (Blutzucker ≤ 54 mg/dl)	Es liegen keine verwertbaren Daten vor.	
symptomatische Hypoglykämien (Blutzucker ≤ 70 mg/dl)	RR: 0,18 [0,06; 0,51] p = 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen KI ₀ < 0,80 geringerer Schaden, Ausmaß: beträchtlich
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	RR: 1,37 [0,98; 1,93] p = 0,066	größerer / geringerer Schaden nicht belegt
Übelkeit	RR: 3,32 [1,50; 7,38] RR: 0,30 [0,14; 0,67] ^e p = 0,003 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen KI ₀ < 0,80 größerer Schaden, Ausmaß: beträchtlich
Diarrhö	RR: 3,11 [1,48; 6,52] RR: 0,32 [0,15; 0,68] ^e p = 0,003 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen KI ₀ < 0,80 größerer Schaden, Ausmaß: beträchtlich

(Fortsetzung)

Tabelle 14: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Dulaglutid + Metformin vs. Metformin + Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid) (Fragestellung B) (Fortsetzung)

Endpunktkategorie Endpunkt	Dulaglutid + Metformin vs. Sitagliptin + Metformin Effektschätzer [95 %-KI] ^a p-Wert ^a Wahrscheinlichkeit ^b	Ableitung des Ausmaßes ^c
Nebenwirkungen		
Erbrechen	RR: 4,64 [1,68; 12,85] RR: 0,22 [0,08; 0,60] ^e p = 0,003 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen KI _o < 0,80 größerer Schaden, Ausmaß: beträchtlich
Pankreatitis	RR: n. b. p = n. b.	größerer / geringerer Schaden nicht belegt
Reaktionen an der Injektionsstelle	RR: 1,11 [0,23; 5,50] p = 0,897	größerer / geringerer Schaden nicht belegt
<p>a: indirekter Vergleich nach Bucher [6] b: Angabe der Wahrscheinlichkeit, sofern statistisch signifikante Unterschiede vorliegen c: Einschätzungen zur Effektgröße erfolgen je nach Endpunktkategorie mit unterschiedlichen Grenzen anhand der oberen Grenze des Konfidenzintervalls (KI_o) d: In beiden Studien traten keine schweren Hypoglykämien auf. e: eigene Berechnung: umgedrehte Effektrichtung um sofortige Anwendung der Grenzen zur Ableitung des Zusatznutzens zu ermöglichen KI: Konfidenzintervall, KI_o: obere Grenze Konfidenzintervall; n. b.: nicht berechenbar; RR: relatives Risiko; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus</p>		

2.4.3.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen

Dulaglutid in der Zweifachkombination mit Metformin

Tabelle 15 fasst die Resultate zusammen, die in die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens einfließen.

Tabelle 15: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Dulaglutid im Vergleich zu Metformin + Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid) (Fragestellung B)

Positive Effekte	Negative Effekte
Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden – Ausmaß: beträchtlich (nicht schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen: symptomatische Hypoglykämien [Blutzucker ≤ 70 mg/dl])	Anhaltspunkt für einen größeren Schaden – Ausmaß: beträchtlich (nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen: Übelkeit, Diarrhö, Erbrechen)
Zu mikro- und makrovaskulären Folgekomplikationen lagen keine ausreichenden Daten vor.	

In der Gesamtschau verbleiben ein positiver Effekt und mehrere negative Effekte gleicher Ergebnissicherheit sowie gleichen Ausmaßes.

Der positive Effekt zeigt sich in der Endpunktkategorie nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen für bestätigte, symptomatische Hypoglykämien (Blutzucker \leq 70 mg/dl) mit einem Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden (Ausmaß: beträchtlich).

Negative Effekte liegen in der Endpunktkategorie nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen für die 3 Endpunkte Übelkeit, Erbrechen und Diarrhö mit Anhaltspunkten für einen größeren Schaden (Ausmaß: jeweils beträchtlich) vor.

Darüber hinaus liegen zu mikro- und makrovaskulären Folgekomplikationen keine ausreichenden Daten vor.

Zusammenfassend gibt es für Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 daher keinen Beleg für einen Zusatznutzen von Dulaglutid in der Zweifachkombination mit Metformin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Metformin + Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid).

Dies weicht vom Vorgehen des pU ab, der einen Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen von Dulaglutid + Metformin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ableitet.

Dulaglutid in der Zweifachkombination mit einem anderen OAD als Metformin

Für die Zweifachkombination von Dulaglutid mit anderen oralen blutzuckersenkenden Arzneimitteln als Metformin gibt es ebenfalls keinen Beleg für einen Zusatznutzen im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie Metformin + Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid). Der pU legt für andere Kombinationen keine Daten vor.

Zusammenfassung

Tabelle 16 stellt zusammenfassend das Ergebnis der Bewertung des Zusatznutzens von Dulaglutid im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie dar.

Tabelle 16: Dulaglutid – Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens (Fragestellung B)

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens
B	Dulaglutid + Metformin	Metformin + Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid ^b)	Zusatznutzen nicht belegt
	Dulaglutid + ein anderes OAD als Metformin, wenn dieses, zusammen mit Diät und Bewegung, den Blutzucker nicht ausreichend kontrolliert	(Hinweis: Wenn Metformin gemäß Fachinformation nicht geeignet ist, ist Humaninsulin als Therapieoption einzusetzen)	Zusatznutzen nicht belegt
<p>a: Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. b: Der pU wählt keine Alternative aus, legt aber Studien gegenüber Glimepirid vor. Damit entspricht Glimepirid der zweckmäßigen Vergleichstherapie und ist fett dargestellt. G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; OAD: orales Antidiabetikum; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>			

2.4.4 Liste der eingeschlossenen Studien

AWARD-5

Eli Lilly and Company. H9X-MC-GBCF (AWARD-5): post-hoc Analysen [unveröffentlicht]. 2014.

Eli Lilly and Company. A phase 2/3, placebo-controlled, efficacy and safety study of once-weekly, subcutaneous LY2189265 compared to sitagliptin in patients with type 2 diabetes mellitus on metformin [online]. In: EU Clinical Trials Register. [Zugriff: 04.12.2014]. URL: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=+H9X-MC-GBCF>.

Eli Lilly and Company. A phase 2/3, placebo-controlled, efficacy and safety study of once-weekly, subcutaneous LY2189265 compared to sitagliptin in patients with type 2 diabetes mellitus on metformin: study H9X-MC-GBCF; clinical study report [unveröffentlicht]. 2013.

Eli Lilly and Company. Protocol H9X-MC-GBCF (b): a phase 2/3, placebo-controlled, efficacy and safety study once-weekly, subcutaneous LY2189265 compared to sitagliptin in patients with type 2 diabetes mellitus on metformin [unveröffentlicht]. 2009.

Eli Lilly and Company. A study of LY2189265 compared to sitagliptin in patients with type 2 diabetes mellitus on metformin: full text view [online]. In: ClinicalTrials.gov. 09.08.2012 [Zugriff: 03.12.2014]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00734474>.

Eli Lilly and Company. A study of LY2189265 compared to sitagliptin in patients with type 2 diabetes mellitus on metformin: study results [online]. In: ClinicalTrials.gov. 26.01.2015 [Zugriff: 09.03.2015]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT00734474>.

Icon Health Economics. H9X-MC-GBCF und H9X-MC-GBDE (AWARD-5 und AWARD-6) Analysen: indirekter Vergleich [unveröffentlicht]. 2014.

Lilly Deutschland. H9X-MC-GBCF und H9X-MC-GBDE (AWARD-5 und AWARD-6) Analysen: indirekter Vergleich [unveröffentlicht]. 2014.

HARMONY 3

Ahren B, Johnson SL, Stewart M, Cirkel DT, Yang F, Perry C et al. HARMONY 3: 104-week randomized, double-blind, placebo- and active-controlled trial assessing the efficacy and safety of albiglutide compared with placebo, sitagliptin, and glimepiride in patients with type 2 diabetes taking metformin. *Diabetes Care* 2014; 37(8): 2141-2148.

GlaxoSmithKline. Efficacy and safety of albiglutide in treatment of type 2 diabetes: full text view [online]. In: ClinicalTrials.gov. 11.08.2014 [Zugriff: 04.12.2014]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00838903>.

GlaxoSmithKline. Efficacy and safety of albiglutide in treatment of type 2 diabetes: study results [online]. In: ClinicalTrials.gov. 11.08.2014 [Zugriff: 22.04.2015]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT00838903>.

GlaxoSmithKline. A randomized, double-blind, placebo- and active-controlled, parallel-group, multicenter study to determine the efficacy and safety of albiglutide when used in combination with metformin compared with metformin plus sitagliptin, metformin plus glimepiride, and metformin plus placebo in subjects with type 2 diabetes mellitus [online]. In: EU Clinical Trials Register. URL: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2008-007660-41>.

2.5 Fragestellung C: Dulaglutid in der Dreifachkombinationstherapie mit 2 OAD

2.5.1 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienliste zu Dulaglutid (bis zum 01.12.2014 abgeschlossene Studien)
- bibliografische Recherche zu Dulaglutid (letzte Suche am 01.12.2014)
- Suche in Studienregistern zu Dulaglutid (letzte Suche am 01.12.2014)
- bibliografische Recherche zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (letzte Suche am 21.11.2014)
- Suche in Studienregistern zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (letzte Suche am 01.12.2014)

Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools durch:

- Suche in Studienregistern zu Dulaglutid (letzte Suche am 21.01.2015)

Durch die Überprüfung wurde keine relevante direkt vergleichende Studie identifiziert.

Der pU identifiziert mit den genannten Schritten zur Informationsbeschaffung die beiden Studien H9X-MC-GBDB (AWARD-2) [9] und LAPTOP [10], die er für einen indirekten Vergleich heranzieht.

Der vom pU vorgelegte adjustierte indirekte Vergleich ist nicht geeignet, Aussagen zum Zusatznutzen von Dulaglutid in der Dreifachkombinationstherapie mit 2 OAD gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA abzuleiten. Dies wird im Folgenden begründet.

Vergleichbarkeit des Brückenkomparsators und der Studienpopulationen

Der pU legt für den indirekten Vergleich zur Untersuchung der Fragestellung Dulaglutid + Metformin + Glimepirid vs. Metformin + Humaninsulin die Studien AWARD-2 und LAPTOP vor. Als Brückenkomparsator dient Insulin glargin + Metformin + Glimepirid.

Bei der Studie AWARD-2 handelt es sich um eine 1:1:1 randomisierte, offene Studie mit einer 52-wöchigen Behandlungsdauer, in die 810 Patienten eingeschlossen waren (535 Patienten in die für die Nutzenbewertung relevanten Arme). In der Studie wurde Dulaglutid + Metformin + Glimepirid im Vergleich zu Insulin glargin + Metformin + Glimepirid untersucht. Bei der LAPTOP-Studie handelt es sich um eine 1:1 randomisierte, offene Studie mit einer 24-wöchigen Behandlungsdauer, in die 371 Patienten eingeschlossen waren. In der Studie wurde die Gabe von Premixed-Insulin (30 % Normalinsulin / 70 % NPH-Insulin) mit Insulin glargin + Metformin + Glimepirid verglichen.

Die beiden Studien AWARD-2 und LAPTOP sind sowohl hinsichtlich des Brückenkomparators (Insulin glargin + Metformin + Glimepirid) als auch der Studienpopulation nicht vergleichbar. Dies wird im Folgenden erläutert.

Brückenkomparator

Die Unterschiede betreffen das im Brückenkomparatorarm der Studien eingesetzte Insulintitrationsschema der beiden Studien.

Tabelle 17 beschreibt das Titrationsschemata für Insulin glargin in den Studien AWARD-2 und LAPTOP.

Tabelle 17: Vergleich der Titrationsschemata für Insulin glargin in den Studien AWARD-2 und LAPTOP (Fragestellung C)

Titrationsschema	AWARD-2 Nüchternblutzuckerwerte [mg/dl]	LAPTOP Nüchternblutzuckerwerte [mg/dl]
Insulin glargin	≥ 100 bis < 120 mg/dl + 0 bis 2 Einheiten	> 100 bis 120 mg/dl + 2 Einheiten
	≥ 120 bis < 140 mg/dl + 2 Einheiten	> 120 bis 140 mg/dl +4 Einheiten
	≥ 140 bis < 160 mg/dl + 4 Einheiten	> 140 bis 160 mg/dl +6 Einheiten
	≥ 160 bis <180 mg/dl + 6 Einheiten	> 160 mg/dl + 8 Einheiten
	≥ 180 mg/dl + 8 Einheiten	

Wie Tabelle 17 zu entnehmen ist, erhielten die Patienten der LAPTOP-Studie eine intensivere Insulindosiserhöhung bei Überschreiten prädefinierter Zielwerte und wurden somit mit einem stringenteren Insulintitrationsschema behandelt als Patienten der Studie AWARD-2.

Dies spiegelt sich in einer deutlich stärkeren Reduktion des HbA1c-Wertes im Brückenkomparatorarm der LAPTOP-Studie verglichen mit dem der Studie AWARD-2 (-1,64 % gegenüber -0,65 % nach 24 bzw. 26 Wochen) und einem höheren Anteil an Patienten, die einen HbA1c-Wert ≤ 7 % erreichen (ca. die Hälfte gegenüber etwa einem Drittel), wider (siehe Tabelle 18).

Tabelle 18: Vergleich der HbA1c-Werte im Brückenkomparatorarm (Insulin glargin + Metformin + Glimepirid) der Studien AWARD-2 vs. LAPTOP (Fragestellung C)

Kriterium	AWARD-2 (Gesamt) N = 262	LAPTOP (Gesamt) N = 177	AWARD-2 (Sensitivitätsanalyse ^a) N = 89
HbA1c-Wert (%), Studienbeginn MW (SD)	8,10 (0,95)	8,85 (0,95)	8,41 (0,69)
HbA1c-Wert (%), Woche 26 bzw. 24 MW (SD)	7,48 (0,95)	7,15 (0,90)	7,71 (0,83)
HbA1c-Wert (%), Veränderung Woche 26 bzw. 24 MW (SE) ^b	-0,65 (0,06)	-1,64 (0,07)	-0,81 (0,11)
HbA1c-Wert (Patienten ≤ 7 %), Woche 26 bzw. 24 n (%)	84 (32,6) ^c	87 (49,4)	17 (19,3)
<p>a: Die Sensitivitätsanalyse wurde unter Berücksichtigung der Kriterien: Alter ≥ 35 und ≤ 75 Jahre, BMI ≤ 35 kg/m², HbA1c-Wert ≥ 7,5 ≤ 10,5 % und Glimepiriddosis ≤ 6 mg/Tag durchgeführt.</p> <p>b: Auswertung mit ANCOVA</p> <p>c: bezogen auf Patienten mit einem HbA1c-Wert < 7 %</p> <p>HbA1c: Hämoglobin A1c; MW: Mittelwert; N: Anzahl randomisierter Patienten bzw. Anzahl Patienten, die im Rahmen der Sensitivitätsanalyse betrachtet wurden; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler, vs.: versus</p>			

Die unterschiedlichen Insulinregime führen bereits für sich genommen zu einer Nichtinterpretierbarkeit des indirekten Vergleichs. Dies lässt sich auch nicht durch die vom pU durchgeführten Sensitivitätsanalysen (siehe nachfolgender Abschnitt) beheben.

Studienpopulation

Den Studien AWARD-2 und LAPTOP lagen zudem unterschiedliche Einschlusskriterien zugrunde (z. B. Alter, BMI, HbA1c-Wert, Glimepiriddosis und Metformindosis), was in diesem Fall zu nicht vergleichbaren Studienpopulationen in den beiden Studien führte. Dies zeigt sich insbesondere im mittleren HbA1c-Ausgangswert. Dieser lag bei den Patienten der Brückenkomparatorarme der Studie AWARD-2 bei 8,10 % und in der LAPTOP-Studie bei 8,85 % (siehe Tabelle 18).

Um die Vergleichbarkeit der Studienpopulation zwischen den Studien AWARD-2 und der Studie LAPTOP zu erhöhen, führt der pU Sensitivitätsanalysen durch. Ziel dieser Sensitivitätsanalysen ist es, die Population der Studie AWARD-2 an die Population der Studie LAPTOP anzugleichen.

Tabelle 19 stellt die Einschlusskriterien (AWARD-2 und LAPTOP) sowie Kriterien der Sensitivitätsanalysen des pU zur Erhöhung der Vergleichbarkeit der Studien AWARD-2 und LAPTOP dar.

Tabelle 19: Einschlusskriterien (AWARD-2 und LAPTOP) sowie Kriterien der Sensitivitätsanalysen des pU zur Erhöhung der Vergleichbarkeit der Studien AWARD-2 und LAPTOP (Fragestellung C)

Kriterium	Einschlusskriterium AWARD-2	Einschlusskriterium LAPTOP	Kriterium der Sensitivitätsanalyse des pU (an Einschlusskriterien der LAPTOP-Studie angelehnt)
Alter	≥ 18 Jahre	35 bis 75 Jahre	≥ 35 und ≤ 75 Jahre
BMI	≥ 23 und ≤ 45 kg/m ²	≤ 35 kg/m ²	≤ 35 kg/m ²
HbA1c-Wert	≥ 7,0% und ≤ 11%	≥ 7,5 % und ≤ 10,5 %	≥ 7,5 und ≤ 10,5 %
Glimepiriddosis	≥ 4 mg/Tag	3 oder 4 mg/Tag Dosis sollte im Studienverlauf beibehalten werden	≤ 6 mg/Tag (innerhalb der ersten 26 Wochen)
Metformindosis	≥ 1,500 mg/Tag	≥ 850 mg/Tag Dosis sollte im Studienverlauf beibehalten werden	≥ 850 mg/Tag (innerhalb der ersten 26 Wochen)
BMI: Body-Mass-Index; HbA1c: Hämoglobin A1c			

Die Durchführung von Sensitivitätsanalysen ist grundsätzlich ein sinnvoller Ansatz. Auch zieht der pU relevante Parameter heran. Allerdings führt der pU die Sensitivitätsanalysen nicht vollständig durch. So wurden in die LAPTOP-Studie Patienten eingeschlossen, die entweder 3 oder 4 mg Glimepirid erhielten (eine Dosisveränderung im Studienverlauf war dabei nicht vorgesehen). In die Studie AWARD-2 wurden Patienten eingeschlossen, die mindestens 4 mg Glimepirid erhielten. Eine vollständige Angleichung der Population der Studie AWARD-2 an die LAPTOP-Studie ist aufgrund der in der AWARD-2-Studie nicht verwendeten Dosis von 3 mg Glimepirid/Tag nicht möglich. Allerdings wäre eine Begrenzung der Dosis auf 4 mg Glimepirid/Tag möglich gewesen. Es ist unklar, weshalb der pU hier auf eine höhere Vergleichbarkeit verzichtet.

Population in der Studie LAPTOP entspricht nicht der Zielpopulation

Neben der fehlenden Vergleichbarkeit des Brückenkomparsators der beiden Studien ist die Eignung der Studie LAPTOP für den indirekten Vergleich zu hinterfragen. In die Studie LAPTOP waren 371 erwachsene Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 (≥ 1 Jahr) eingeschlossen, die trotz einer stabilen Dosierung von Sulfonylharnstoff und Metformin (mindestens 850 mg/Tag) eine unzureichende Blutglukosekontrolle aufwiesen. Basierend auf dem entsprechenden Einschlusskriterium sollte der HbA1c-Wert der Patienten ≥ 7,5 % und ≤ 10,5 % sein. Gemäß den Einschlusskriterien wurden in die LAPTOP-Studie Patienten bereits ab einer minimalen täglichen Dosis von 850 mg Metformin eingeschlossen. Eine Einleitungsphase, in der die Metformindosis der Patienten auftitriert wurde, fehlte in der Studie. Die bei Studieneintritt der Patienten verwendete Metformindosis wurde im Studienverlauf nicht verändert. Die mittlere tägliche Metformin-Dosis der Patienten betrug $1894,5 \pm 475,1$ mg.

Aus den vorliegenden Unterlagen geht nicht hervor, wie hoch der Anteil der Patienten ist, die mit der maximal tolerierbaren Dosis von Metformin vorbehandelt waren und bei denen unter dieser Behandlung keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreicht wurde. Es ist daher nicht sichergestellt, dass die in die LAPTOP-Studie eingeschlossenen Patienten mehrheitlich der Zielpopulation (unzureichende Blutzuckereinstellung unter maximal tolerierbarer Metformindosis) entsprechen.

Zusammenfassung

Der vom pU vorgelegte indirekte Vergleich zur Fragestellung C ist für die vorliegende Nutzenbewertung nicht geeignet, da die beiden Studien AWARD-2 und LAPTOP hinsichtlich des Brückenkomparators (Insulin glargin + Metformin + Glimperid) und der Studienpopulation nicht vergleichbar sind. Die vom pU durchgeführten Sensitivitätsanalysen sind nicht geeignet, die mangelnde Vergleichbarkeit des Brückenkomparators bzw. der Studienpopulationen der Studien AWARD-2 und LAPTOP aufzuheben. Zudem ist die Eignung der LAPTOP-Studie für den indirekten Vergleich fraglich, da nicht sichergestellt ist, dass die in die LAPTOP-Studie eingeschlossenen Patienten mehrheitlich der Zielpopulation (unzureichende Blutzuckereinstellung unter maximal tolerierbarer Metformindosis) entsprechen.

2.5.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen

Für die Fragestellung C Dulaglutid in der Dreifachkombinationstherapie mit 2 OAD liegen keine relevanten Daten vor. Es gibt daher keinen Beleg für einen Zusatznutzen von Dulaglutid in der Dreifachkombination mit 2 OAD im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie Metformin + Humaninsulin.

2.5.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Es wurde keine relevante Studie für die Nutzenbewertung vorgelegt. Es gibt daher keinen Beleg für einen Zusatznutzen von Dulaglutid in der Dreifachkombination mit 2 OAD im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie Metformin + Humaninsulin (ggf. Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin gemäß Fachinformation unverträglich oder nicht ausreichend wirksam ist). Folglich gibt es auch keine Patientengruppen, für die sich ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen ableiten lässt. Dies weicht von der Einschätzung des pU ab. Dieser leitet insgesamt einen Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen gegenüber Premixed-Insulin ab.

2.5.4 Liste der eingeschlossenen Studien

Die Angaben in diesem Abschnitt entfallen, da der pU in seiner Bewertung keine relevanten Studien zum Vergleich von Dulaglutid in der Dreifachkombinationstherapie mit 2 OAD gegenüber der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie vorlegt.

2.6 Fragestellung D: Dulaglutid in Kombination mit Insulin mit oder ohne OAD

2.6.1 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienliste zu Dulaglutid (bis zum 01.12.2014 abgeschlossene Studien)
- bibliografische Recherche zu Dulaglutid (letzte Suche am 01.12.2014)
- Suche in Studienregistern zu Dulaglutid (letzte Suche am 01.12.2014)

Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools durch:

- Suche in Studienregistern zu Dulaglutid (letzte Suche am 21.01.2015)

Durch die Überprüfung wurde keine zusätzliche relevante Studie identifiziert.

2.6.1.1 Eingeschlossene Studien

Dulaglutid in Kombination mit einem kurzwirksamen Insulin mit oder ohne Metformin

Zur Kombination von Dulaglutid mit einem kurzwirksamen Insulin mit oder ohne Metformin wurde die in der folgenden Tabelle 20 aufgeführte Studie AWARD-4 eingeschlossen.

Tabelle 20: Studienpool – RCT, direkter Vergleich: Dulaglutid + Insulin lispro mit oder ohne Metformin vs. Insulin glargin + Insulin lispro mit oder ohne Metformin (Fragestellung D)

Studie	Studienkategorie		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja / nein)	gesponserte Studie ^a (ja / nein)	Studie Dritter (ja / nein)
H9X-MC-GBDD (AWARD-4) ^b	ja	ja	nein
a: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war oder an der der Unternehmer anderweitig finanziell beteiligt war. b: Im Weiteren als AWARD-4 bezeichnet. RCT: randomisierte kontrollierte Studie; vs.: versus			

Der Studienpool für die Nutzenbewertung von Dulaglutid in Kombination mit Insulin, mit oder ohne OAD stimmt mit demjenigen des pU überein. Er beinhaltet die Studie H9X-MC-GBDD (im Folgenden AWARD-4 genannt). In der Studie wird Dulaglutid (0,75 mg/Woche und 1,5 mg/Woche) + Insulin lispro im Vergleich zu Insulin glargin + Insulin lispro, jeweils mit oder ohne Metformin, verglichen. In der vorliegenden Nutzenbewertung wurde abweichend vom pU ausschließlich der Dulaglutidarm mit der Dosierung von 1,5 mg/Woche herangezogen, da die Dosierung von 0,75 mg in Kombination

mit Dulaglutid gemäß Fachinformation nur für gefährdete Patienten zugelassen ist. Dies war jedoch kein Einschlusskriterium der Studie AWARD-4.

Abschnitt 2.6.4 enthält eine Liste der Quellen für die eingeschlossene Studie.

Dulaglutid in Kombination mit einem langwirksamen Insulin mit oder ohne OAD

Zur Kombination von Dulaglutid mit einem langwirksamen Insulin, mit oder ohne OAD wurden keine relevanten Studien identifiziert. Dies stimmt mit der Einschätzung des pU überein.

2.6.1.2 Studiencharakteristika

Tabelle 21 und Tabelle 22 beschreiben die Studie zur Nutzenbewertung.

Tabelle 21: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT, direkter Vergleich: Dulaglutid + Insulin lispro mit oder ohne Metformin vs. Insulin glargin + Insulin lispro mit oder ohne Metformin (Fragestellung D)

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^a
AWARD-4	RCT, doppelblind für die unterschiedlichen Dosierungen der Prüfindervention, offen für Vergleichsintervention, parallel, aktiv- kontrolliert	Erwachsene Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, die trotz einer optimierten und stabilen Insulindosierung bei einer konventionellen Insulintherapie ^b , allein oder in Kombination mit einer OAD-Therapie für ≥ 3 Monate einen HbA1c-Wert $\geq 7\%$ und $\leq 11\%$ haben.	jeweils in Kombination mit Insulin lispro mit oder ohne Metformin: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Dulaglutid (0,75 mg)^c (N = 293) ▪ Dulaglutid (1,5 mg) (N = 295) ▪ Insulin glargin (N = 296) 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Einleitungsphase: 9 Wochen ▪ Behandlungsphase: 52 Wochen ▪ Nachbeobachtungsphase: 4 Wochen 	105 Studienzentren in 15 Ländern: Australien, Argentinien, Brasilien, Belgien, Dänemark, Kanada, Griechenland, Mexiko, Polen, Puerto Rico, Russland, Schweden, Spanien, Taiwan, Ungarn, Vereinigte Staaten von Amerika 10/2010 – 09/2012	primär: Veränderung des HbA1c-Wertes nach 26 Wochen Behandlung sekundär: Morbidity, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen, Hypoglykämien
<p>a: Primäre Endpunkte beinhalten Angaben ohne Berücksichtigung der Relevanz für diese Nutzenbewertung. Sekundäre Endpunkte beinhalten ausschließlich Angaben zu relevanten verfügbaren Endpunkten für diese Nutzenbewertung.</p> <p>b: ≤ 2 Insulininjektionen pro Tag (basal, basal und prandial oder premixed Insulin)</p> <p>c: Der Behandlungsarm ist für die Bewertung nicht relevant und wird in den nächsten Tabellen nicht mehr dargestellt.</p> <p>HbA1c: Hämoglobin A1c; N: Anzahl randomisierter Patienten; OAD: orale Antidiabetika; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; vs.: versus</p>						

Tabelle 22: Charakterisierung der Interventionen – RCT, direkter Vergleich: Dulaglutid + Insulin lispro mit oder ohne Metformin vs. Insulin glargin + Insulin lispro mit oder ohne Metformin (Fragestellung D)

Studie	Intervention	Vergleich	Begleitmedikation
AWARD-4	Dulaglutid (1,5 mg), 1-mal/Woche, subkutane Injektion + Insulin lispro, zieltitriert, 3-mal/Tag, prandial, subkutane Injektion mit oder ohne Metformin \geq 1500 mg, 1-mal/Tag, oral (OAD-Behandlung wie in der Spalte „Begleitmedikation“ beschrieben)	Insulin glargin, zieltitriert, 1-mal/Tag zur Schlafenszeit, subkutane Injektion + Insulin lispro, zieltitriert, 3-mal/Tag, prandial, subkutane Injektion mit oder ohne Metformin, \geq 1500 mg, 1-mal/Tag, oral (OAD-Behandlung wie in der Spalte „Begleitmedikation“ beschrieben)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ <i>Einleitungsphase, 9 Wochen:</i> <ul style="list-style-type: none"> ▫ Die Patienten wurden angewiesen, alle OAD außer Metformin abzusetzen. ▪ <i>nicht-erlaubte Medikation:</i> <ul style="list-style-type: none"> ▫ Einnahme studienfremder GLP-1-Rezeptor-Agonisten ▫ Medikamente zur Gewichtsreduktion ▫ systemische Glukokortikoidgabe für mehr als an 14 aufeinanderfolgenden Tagen ▫ weitere Insuline (andere als die Studienmedikation)
OAD: orale Antidiabetika; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SMBG: Blutzuckerselbstkontrolle; V: Visite; vs.: versus			

Bei der Studie AWARD-4 handelt es sich um eine vom pU gesponserte randomisierte, aktiv kontrollierte Studie mit einer Behandlungsphase von 52 Wochen. Es lag ein offenes Studiendesign vor, wobei allerdings die Patienten und Endpunkterheber bezüglich der in der Studie eingesetzten unterschiedlichen Dulaglutid-Dosierungen (0,75 mg / 1,5 mg) verblindet waren.

Die Studie umfasste nach der Screeningphase 3 Studienphasen: eine 9-wöchige Einleitungsphase, eine 52-wöchige Behandlungsphase und eine 4-wöchige Nachbeobachtungsphase.

Eingeschlossen wurden erwachsene Patienten (≥ 18 Jahre) mit Diabetes mellitus Typ 2, die unter einer optimierten und stabilen Insulindosierung bei einer konventionellen Insulintherapie allein oder in Kombination mit einer oralen antidiabetischen Therapie zusammen mit Diät und Bewegung eine unzureichende Blutglukosekontrolle aufwiesen. Eine konventionelle Insulintherapie war dabei als die Gabe von ≤ 2 Insulininjektionen (basale, basale und prandiale oder Premixed-Insuline) definiert.

Insgesamt wurden 884 Patienten im Verhältnis 1:1:1 randomisiert 3 Behandlungsarmen zugeteilt: Dulaglutid 0,75 mg täglich (293 Patienten), Dulaglutid 1,5 mg täglich (295 Patienten) und Insulin glargin (296 Patienten), jeweils + Insulin lispro mit oder ohne Metformin.

Primärer Endpunkt der Studie war die Veränderung des HbA1c-Wertes nach 26 Wochen Behandlung.

Therapieregime und Dosisanpassungen

In der Einleitungsphase wurde die bisherige Insulindosierung der Patienten nach klinischem Bedarf eingestellt. Zudem wurden die Patienten angewiesen, alle oralen antidiabetischen Medikamente außer Metformin abzusetzen. Nur Patienten, deren Insulintherapie zum Zeitpunkt der Randomisierung stabil war und deren tägliche Metformindosis mindestens 1500 mg betrug sowie Patienten, die kein Metformin einnahmen, durften an der Studie teilnehmen.

Das Ziel der Behandlung in der AWARD-4-Studie war das Erreichen eines HbA1c-Wertes von $< 7\%$. Im Studienverlauf wurde die Insulintherapie mit Insulin glargin und Insulin lispro nach definierten Algorithmen optimiert. Die Anpassung der Insulin glargin Dosis erfolgte basierend auf den 3 vorangegangenen Nüchternplasmaglukosewerten, wobei ein Zielwert zwischen 71 und 99 mg/dl angestrebt wurde. Die Anpassungen der Insulin lispro-Dosis für die Gabe vor dem Frühstück, dem Mittagessen und dem Abendessen erfolgte (für alle Behandlungsgruppen gleich) ebenfalls nach einem präspezifizierten Algorithmus, auf Basis der 3 letzten Nüchternplasmaglukosewerte vor dem Mittagessen, dem Abendessen und vor dem Zubettgehen. Die Zielwerte lagen hierbei zwischen 71 und 100 mg/dl (vor dem Mittagessen, dem Abendessen) bzw. zwischen 71 und 130 mg/dl (vor dem Zubettgehen).

Insgesamt handelt es sich bei der AWARD-4-Studie um eine Studie mit einer intensivierten Insulintherapie, mit dem Ziel einer normnahen Blutzuckereinstellung.

Somit wurde in beiden Behandlungsgruppen eine zielwertgerichtete Insulintherapie durchgeführt. Detaillierte Angaben zum zeitlichen Verlauf der HbA1c-Werte während der Studie liegen nicht vor. Es sind lediglich Angaben zu den Zeitpunkten 0, 26 und 52 Wochen vorhanden. Aus der Anzahl der Patienten mit einem HbA1c-Wert von $< 6,5$ bzw. < 7 (zu Woche 52 im 1,5 mg Dulaglutid-Behandlungsarm: 36,7 % bzw. 58,5 % vs. im Insulin glargin-Behandlungsarm: 30,4 % bzw. 49,3 %) ergeben sich jedoch keine Hinweise darauf, dass sich die Blutzuckersenkung zwischen dem Dulaglutid-Behandlungsarm und dem Insulin-Behandlungsarm deutlich unterscheidet. Es ist somit nicht von einer eingeschränkten Interpretierbarkeit der Studienergebnisse (beispielsweise für den Endpunkt Hypoglykämie) auszugehen.

Auch die Fortführung der vorherigen Metformingabe war während der Behandlungsphase gestattet, sofern eine Mindestdosierung von 1500 mg täglich beibehalten wurde und nicht mehr als die jeweils maximal zugelassene oder maximal verträgliche Dosis eingenommen wurde. Das Absetzen der Metformin-Therapie war erlaubt, wenn im Studienprotokoll definierte Ereignisse auftraten, die eine Dosisreduktion bzw. Therapiebeendigung erforderlich machten.

Aus den Angaben zur Studie geht hervor, dass im Vergleichsarm der Studie AWARD-4 Patienten eingeschlossen wurden, die die Kombinationstherapie von Insulin glargin + Insulin lispro entweder mit Metformin (72,3 %) oder ohne Metformin (27,7 %) erhielten (siehe Tabelle 23). Für die vorliegende Bewertung wird eine Therapie nur mit Humaninsulin als zweckmäßige Vergleichstherapie gemäß den Vorgaben des G-BA nur für Patienten herangezogen, bei denen sich Metformin gemäß Fachinformation unverträglich oder nicht ausreichend wirksam zeigte. Es wird jedoch entsprechend der Therapieeskalation davon ausgegangen, dass die Mehrheit der eingeschlossenen Patienten ohne Metformin in der Historie der Erkrankung bereits Metformin erhalten haben. Daher bleibt dies ohne Konsequenz für die vorliegende Nutzenbewertung.

Charakterisierung der Studienpopulation

Tabelle 23 zeigt die Charakteristika der Patienten in der eingeschlossenen Studie.

Tabelle 23: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT, direkter Vergleich: Dulaglutid + Insulin lispro mit oder ohne Metformin vs. Insulin glargin + Insulin lispro mit oder ohne Metformin (Fragestellung D)

Studie Gruppe	N	Alter [Jahre] MW (SD)	Geschlecht [w / m] %	Gewicht [kg] MW (SD)	BMI [kg/m ²] MW (SD)	Diabetesdauer [Jahre] MW (SD)	HbA1c-Wert [%] MW (SD)	Hintergrund Metformintherapie n (%)	Ethnie [weiß / nicht- weiß ^a] %	Therapie- abbrecher n (%)
AWARD-4										
Dulaglutid 1,5 mg ^b	295	59 (10)	46 / 54	91,0 (18,2)	32,0 (5,1)	12,8 (7,2)	8,5 (1,1)	216 (73,2)	78 / 22 ^c	73 (24,7)
Insulin glargin ^b	296	60 (9)	44 / 56	90,8 (18,9)	32,4 (5,3)	13,0 (6,8)	8,5 (1,0)	214 (72,3)	78 / 22 ^c	60 (20,3)
<p>a: Diese Gruppe setzt sich zusammen aus indianische Ureinwohner Amerikas / Alaska Ureinwohner, asiatisch, afroamerikanisch, mehrfache Angabe, Ureinwohner Hawaiiis / Pazifik</p> <p>b: + Insulin lispro mit oder ohne Metformin</p> <p>c: eigene Berechnung</p> <p>BMI: Body-Mass-Index; HbA1c: Hämoglobin A1c; MW: Mittelwert; m: männlich; N: Anzahl randomisierter Patienten; n: Anteil Patienten mit Ereignis; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; w: weiblich; vs.: versus</p>										

Die Patienten der beiden für die vorliegende Nutzenbewertung relevanten Behandlungsarme waren hinsichtlich der in Tabelle 23 dargestellten Charakteristika vergleichbar. In beiden Studienarmen waren die Patienten im Mittel ca. 60 Jahre alt und wiesen bei einem BMI von etwa 32 kg/m^2 ein Gewicht von ca. 91 kg auf. Es waren jeweils etwa zur Hälfte Frauen und Männer in den Behandlungsarmen eingeschlossen. Die Patienten waren im Mittel seit rund 13 Jahren an Diabetes mellitus Typ 2 erkrankt. In beiden Behandlungsarmen erhielten ca. 73 % der Patienten zusätzlich Metformin zu Dulaglutid + Insulin lispro bzw. zusätzlich zu Insulin glargin + Insulin lispro.

Der mittlere HbA1c-Ausgangswert (Langzeitmarker für den durchschnittlichen Blutzuckerspiegel) lag zu Studienbeginn in den beiden eingeschlossenen Behandlungsarmen (Dulaglutid 1,5 mg/Insulin glargin) bei 8,5 % und bei etwa 55 % der Patienten unter 8,5 %. Gemäß den Einschlusskriterien wurden in die Studie AWARD-4 Patienten mit einem HbA1c-Wert $\geq 7,0 \%$ und $\leq 11,0 \%$ eingeschlossen. Für diese Studie stellt der pU zusätzlich Sensitivitätsanalysen für eine Subpopulation von Patienten mit einem HbA1c-Wert $\geq 7,5 \%$ und $\leq 11,0 \%$ zu Studienbeginn dar. Er begründet dies damit, dass ein HbA1c-Wert von 7,0 % bereits im von der NVL empfohlenen Zielkorridor läge [11].

Der Ausgangswert des HbA1c-Wertes zu Studienbeginn kann die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten von Hypoglykämien erhöhen, d. h. Patienten mit niedrigem Ausgangswert können eine höhere Wahrscheinlichkeit für Hypoglykämien haben. Zudem ist der HbA1c-Ausgangswert zu Studienbeginn für die Entscheidung Therapieeskalation (ja/nein) relevant. Es ist sinnvoll Subgruppenanalysen basierend auf den HbA1c-Ausgangswerten (z. B. HbA1c-Ausgangswert $< 7,5 \%$, $\geq 7,5 \%$ oder $< 8 \%$, $\geq 8 \%$) durchzuführen und die Ergebnisse mit denjenigen der Gesamtpopulation zu vergleichen. Solche Analysen hat der pU jedoch in Modul 4 D nicht vorgelegt. Bei den vom pU durchgeführten Analysen handelt es sich nicht um Subgruppenanalysen, sondern um die Auswertung der Patientenpopulation, die einen Ausgangs-HbA1c-Wert in dem post hoc definierten Bereich $\geq 7,5 \%$ und $\leq 11,0 \%$ aufweist. Die Analysen des pU werden daher für die vorliegende Bewertung nicht herangezogen.

Verzerrungspotenzial auf Studienebene

Tabelle 24 zeigt das Verzerrungspotenzial auf Studienebene.

Tabelle 24: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT, direkter Vergleich: Dulaglutid + Insulin lispro mit oder ohne Metformin vs. Insulin glargin + Insulin lispro mit oder ohne Metformin (Fragestellung D)

Studie	Verblindung						Verzerrungspotenzial auf Studienebene
	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Patient	Behandelnde Personen	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	
AWARD-4	ja	ja	nein ^a	nein ^a	ja	ja	niedrig

a: Die Studie war lediglich bezüglich der beiden Dulaglutid-Dosierungen (0,75 mg bzw. 1,5 mg täglich) doppelt verblindet.
 RCT: randomisierte kontrollierte Studie; vs.: versus

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde als niedrig eingestuft. Dies widerspricht der Einschätzung des pU, der das Verzerrungspotenzial auf Studienebene aufgrund des Open-Label-(vs. aktive Vergleichssubstanz) Design insgesamt als hoch einstuft.

Eine mangelnde Verblindung auf Studienebene führt nicht per se zu einem hohen Verzerrungspotenzial. Die mangelnde Verblindung kann sich jedoch auf Endpunktebene auswirken, je nachdem ob der entsprechende Endpunkt objektiv oder subjektiv erfasst wird. Bei subjektiv berichteten Endpunkten wird das endpunktspezifische Verzerrungspotenzial als hoch eingestuft (siehe Abschnitt 2.6.2.2).

2.6.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen

2.6.2.1 Eingeschlossene Endpunkte

In die Bewertung sollten folgende patientenrelevante Endpunkte eingehen (zur Begründung siehe Abschnitt 2.8.5.2.4.3):

- Mortalität
 - Gesamtmortalität
- Morbidität
 - Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)
 - mikro- und makrovaskuläre Folgekomplikationen
- gesundheitsbezogene Lebensqualität
- Nebenwirkungen
 - SUE
 - Abbruch wegen UE
 - schwere Hypoglykämien
 - symptomatische Hypoglykämien (Blutzucker < 54 mg/dl; Blutzucker ≤ 70 mg/dl)
 - Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts
 - Übelkeit
 - Diarrhö
 - Erbrechen
 - Dyspepsie
 - Appetitlosigkeit
 - Pankreatitis
 - Reaktionen an der Injektionsstelle

Die Auswahl der patientenrelevanten Endpunkte weicht von der Auswahl des pU ab, der im Dossier (Modul 4 D) weitere Endpunkte herangezogen hat. Die Auswahl der Endpunkte wird in Abschnitt 2.8.5.2.4.3 begründet.

Tabelle 25 zeigt, für welche Endpunkte in der eingeschlossenen Studie Daten zur Verfügung standen.

Tabelle 25: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: Dulaglutid + Insulin lispro mit oder ohne Metformin vs. Insulin glargin + Insulin lispro mit oder ohne Metformin (Fragestellung D)

Studie	Endpunkte																	
	Gesamtmortalität	Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	mikro- und makrovaskuläre Folgekomplikationen	gesundheitsbezogene Lebensqualität	SUE	Abbruch wegen UE	schwere Hypoglykämien	symptomatische Hypoglykämien (Blutzucker < 54 mg/dl)	symptomatische Hypoglykämien (Blutzucker ≤ 70 mg/dl)	Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Übelkeit	Diarrhö	Erbrechen	Dyspepsie	Appetitlosigkeit	Pankreatitis	Reaktionen an der Injektionsstelle	
AWARD-4	ja	ja	nein ^a	nein ^a	ja	ja	nein ^a	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	
<p>a: keine verwertbaren Daten, zur Begründung siehe Abschnitt 2.8.5.2.4.3 der vorliegenden Dossierbewertung EQ-5D: European Quality of Life-5 Dimensions; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala; vs.: versus</p>																		

2.6.2.2 Verzerrungspotenzial

Tabelle 26 beschreibt das Verzerrungspotenzial für die relevanten Endpunkte.

Tabelle 26: Verzerrungspotenzial auf Studien- und Endpunktebene – RCT, direkter Vergleich: Dulaglutid + Insulin lispro mit oder ohne Metformin vs. Insulin glargin + Insulin lispro mit oder ohne Metformin (Fragestellung D)

Studie	Studienebene	Endpunkte																
		Gesamtmortalität	Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	mikro- und makrovaskuläre Folgekomplikationen	gesundheitsbezogene Lebensqualität	SUE	Abbruch wegen UE	schwere Hypoglykämien	symptomatische Hypoglykämien (Blutzucker < 54 mg/dl)	symptomatische Hypoglykämien (Blutzucker ≤ 70 mg/dl)	Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Übelkeit	Diarrhö	Erbrechen	Dyspepsie	Appetitlosigkeit	Pankreatitis	Reaktionen an der Injektionsstelle
AWARD-4	N	N	H	- ^a	- ^a	N	H	- ^a	H	H	H	H	H	H	H	H	H	H

a: Es liegen keine verwertbaren Daten vor.
 EQ-5D: European Quality of Life-5 Dimensions; H: hoch; N: niedrig; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis;
 UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala; vs.: versus

Die Bestimmung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene weicht von der Bestimmung des pU wie folgt ab:

- Für die Endpunkte zu Nebenwirkungen: Abbruch wegen UE, symptomatische Hypoglykämien (Blutzucker < 54 mg/dl und Blutzucker \leq 70 mg/dl), Übelkeit, Diarrhö, Erbrechen, Appetitlosigkeit und Pankreatitis hat der pU das Verzerrungspotenzial als niedrig bewertet. Abweichend von dieser Bewertung wurde das Verzerrungspotenzial aufgrund der subjektiven Komponente (z. B. Symptomatik als subjektive Komponente beim Endpunkt symptomatische Hypoglykämie) bei offenem Studiendesign für diese Endpunkte als hoch eingeschätzt.
- Über die vom pU dargestellten Endpunkte hinaus wurden die Endpunkte Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (auf Basis der SOC-Gesamtrate), Dyspepsie und Reaktionen an der Injektionsstelle zusätzlich für die Bewertung herangezogen. Für diese Endpunkte wurde das Verzerrungspotenzial aufgrund der subjektiven Komponente bei offenem Studiendesign ebenfalls als hoch eingestuft.

Eine ausführliche Begründung der Einschätzung des Verzerrungspotenzials findet sich in Abschnitt 2.8.5.2.4.2.

2.6.2.3 Ergebnisse

Tabelle 27 und Tabelle 28 fassen die Ergebnisse zum Vergleich von Dulaglutid + Insulin lispro mit oder ohne Metformin gegenüber Insulin glargin + Insulin lispro mit oder ohne Metformin zusammen für Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, bei denen Insulin (mit oder ohne OAD), zusammen mit Diät und Bewegung, den Blutzucker nicht ausreichend kontrolliert. Die Daten aus Modul 4 D des Dossiers wurden, wo notwendig durch eigene Berechnungen ergänzt.

Wie in Abschnitt 2.8.5.2.4.3 beschrieben, liegen teilweise Auswertungen zu mehreren Zeiträumen vor. Für die vorliegende Bewertung wurde für jeden Endpunkt die Auswertung über den jeweils längsten verfügbaren Zeitraum herangezogen, sodass für die meisten Endpunkte Auswertungen zum Zeitpunkt 52 Wochen in die Bewertung eingehen. Für einige der vom pU für die Bewertung herangezogenen Endpunkte (z. B. Hypoglykämien) betrachtet der pU zudem nur die Ereignisraten bis zum Zeitpunkt der Gabe einer Notfallmedikation. Ereignisse nach diesem Zeitpunkt wurden für diese Endpunkte vom pU in Modul 4 D nicht berücksichtigt. Diesem Vorgehen wird für die vorliegende Bewertung nicht gefolgt und es werden – wo möglich – Daten über den längsten verfügbaren Zeitraum (auch nach Gabe der Notfallmedikation) berücksichtigt.

In den folgenden Beschreibungen wird nur in den Fällen auf Ergebnisse aus den Subgruppenanalysen eingegangen, wenn diese die Ableitung der Aussage zum Zusatznutzen für den jeweiligen Endpunkt beeinflussen. Für eine detaillierte Darstellung der Ergebnisse aus Subgruppenanalysen siehe Abschnitt 2.6.2.4.

Tabelle 27: Ergebnisse (Mortalität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Dulaglutid + Insulin lispro mit oder ohne Metformin vs. Insulin glargin + Insulin lispro mit oder ohne Metformin (Fragestellung D)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Dulaglutid (1,5 mg) ^a		Insulin glargin ^a		Dulaglutid (1,5 mg) ^a vs. Insulin glargin ^a
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert
AWARD-4					
Mortalität					
Gesamtmortalität	295	1 (0,3)	296	3 (1,0)	0,37 [0,05; 2,62]; 0,624 ^b
Nebenwirkungen					
UE	295	223 (75,6)	296	211 (71,3)	
SUE ^{c, d}	295	27 (9,2)	296	54 (18,2)	0,50 [0,33; 0,77]; 0,001
Abbruch wegen UE ^{d, e}	295	31 (10,5)	296	9 (3,0)	3,46 [1,67; 7,13] ^f ; < 0,001 ^g
schwere Hypoglykämien ^h	Es liegen keine verwertbaren Daten vor.				
symptomatische Hypoglykämien ⁱ (Blutzucker < 54 mg/dl)	295	198 (68,0)	296	204 (69,2)	0,98 [0,88; 1,10]; 0,772
symptomatische Hypoglykämien (Blutzucker ≤ 70 mg/dl)	295	237 (80,3)	296	247 (83,4)	0,96 [0,89; 1,04] ^f ; 0,391 ^g
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	295	142 (48,1)	296	54 (18,2)	2,64 [2,02; 3,45] ^f ; < 0,001 ^g
Übelkeit	295	76 (25,8)	296	10 (3,4)	7,63 [4,02; 14,45] ^f ; < 0,001 ^g
Diarrhö	295	50 (16,9)	296	18 (6,1)	2,79 [1,67; 4,66] ^f ; < 0,001 ^g
Erbrechen	295	36 (12,2)	296	5 (1,7)	7,22 [2,88; 18,15] ^f ; < 0,001 ^g
Dyspepsie	295	27 (9,2)	296	1 (0,3)	27,09 [3,71; 198,07] ^f ; < 0,001 ^g
Appetitlosigkeit	295	27 (9,2)	296	0 (0)	55,19 [3,38; 900,51] ^j ; < 0,001 ^g
Pankreatitis	295	0 (0)	296	0 (0)	n. b.
Reaktionen an der Injektionsstelle	295	1 (0,3)	296	0 (0,0)	3,01 [0,12; 73,59] ^j ; 0,349 ^g

(Fortsetzung)

Tabelle 27: Ergebnisse (Mortalität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Dulaglutid + Insulin lispro mit oder ohne Metformin vs. Insulin glargin + Insulin lispro mit oder ohne Metformin (Fragestellung D) (Fortsetzung)

<p>a: + Insulin lispro mit oder ohne Metformin b: Peto OR c: Hierbei wurden auch Hypoglykämien erfasst. Aus den vorliegenden Unterlagen zur Studie ergibt sich jedoch kein Anzeichen dafür, dass das Ergebnis unter Einbeziehung der Ereignisse zu Hypoglykämien unterschiedlich war. d: Ergebnisse bis Woche 52 e: Hierbei wurden auch Hypoglykämien erfasst. Beim Endpunkt Abbrüche wegen UE brachen 0 vs. 1 Patienten im Dulaglutid- bzw. Insulin glargin-Behandlungsarm die Therapie wegen Hypoglykämien ab. Nach Abzug dieser Patienten mit Ereignis ergibt sich der Effekt RR 3,89 [1,82; 8,32]^f; $p = < 0,001$^g. f: eigene Berechnung g: eigene Berechnung, unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach [7]) h: Ergebnisse zu schweren Hypoglykämien waren aus den vorliegenden Operationalisierungen nicht ableitbar. i: Ergebnisse bis Woche 52, ohne Berücksichtigung der Beobachtungen nach der Notfallmedikation j: eigene Berechnung, RR mit 0,5-Korrektur KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit Ereignis (mindestens einem); n. b.: nicht berechenbar; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus</p>
--

Tabelle 28: Ergebnisse (Morbidity, gesundheitsbezogene Lebensqualität, ergänzende Endpunkte) – RCT, direkter Vergleich: Dulaglutid + Insulin lispro mit oder ohne Metformin vs. Insulin glargin + Insulin lispro mit oder ohne Metformin (Fragestellung D)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Dulaglutid (1,5 mg) ^a			Insulin glargin ^a			Dulaglutid (1,5 mg) ^a vs. Insulin glargin ^a MWD [95 %-KI]; p-Wert
	N ^b	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung Studien- ende MW (SE)	N ^b	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung Studien- ende MW (SE)	
AWARD-4							
Morbidity							
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	279	76,93 (15,35)	-0,46 ^c (1,01)	282	76,77 (15,49)	-0,18 ^c (1,01)	-0,28 [-3,08; 2,52] ^d ; 0,815
	N	Patienten mit Ereignis n (%)		N	Patienten mit Ereignis n (%)		RR [95 %-KI]; p-Wert
kardiovaskuläre Morbidity ^e	295	5 (1,7)		296	12 (4,1)		
gesundheitsbezogene Lebensqualität							
Es liegen keine verwertbaren Daten vor.							
ergänzende Endpunkte							
Körpergewicht (kg)	225	91,00 (18,24)	0,34 ^f (0,32)	232	90,75 (18,87)	3,65 ^f (0,31)	-3,31 [-4,17; -2,45]; < 0,001
<p>a: + Insulin lispro mit oder ohne Metformin b: Anzahl der Patienten, die in der Auswertung zur Berechnung des Effektschätzers berücksichtigt wurden, die Werte bei Studienanfang können auf anderen Patientenzahlen basieren. c: Änderung am Studienende berechnet mittels eines ANCOVA-Modells mit LOCF zur Differenz der Änderungen zu Studienbeginn zwischen den Therapiearmen, adjustiert für Wert zu Studienbeginn, Land und Metforminbehandlung d: eigene Berechnung e: Daten zur kardiovaskulären Morbidity sowie zu weiteren mikro- und makrovaskulären Folgekomplikationen sind für die Bewertung eines Zusatznutzens nicht verwertbar bzw. liegen nicht vor (siehe Abschnitt 2.8.5.2.4.3). Für den Endpunkt kardiovaskuläre Morbidity werden nur die Ereignisraten dargestellt. f: MMRM-Auswertung der ITT-Population ANCOVA: Kovarianzanalyse; EQ-5D: European Quality of Life-5 Dimensions; ITT: intention to treat; KI: Konfidenzintervall; LOCF: Last Observation Carried Forward; MMRM: Mixed Models for Repeated Measurements; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit Ereignis (mindestens einem); OR: Odds Ratio; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SE: Standardfehler; VAS: visuelle Analogskala; vs.: versus</p>							

Mortality

Gesamtmortality

In der Studie AWARD-4 treten für den Zeitraum bis Woche 52 insgesamt 1 Todesfall unter Dulaglutid + Insulin lispro mit oder ohne Metformin und 3 Todesfälle unter Insulin glargin + Insulin lispro mit oder ohne Metformin auf. Es zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es gibt daher keinen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Dulaglutid + Insulin lispro mit oder ohne Metformin im Vergleich zur

zweckmäßigen Vergleichstherapie (Metformin + Humaninsulin). Ein Zusatznutzen ist damit für diesen Endpunkt nicht belegt.

Dies entspricht der Einschätzung des pU.

Morbidität

Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)

Für den Endpunkt Gesundheitszustand, der mittels der VAS des EQ-5D erhoben wird zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (Woche 0 bis Woche 52). Es gibt daher keinen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Dulaglutid + Insulin lispro mit oder ohne Metformin im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Metformin + Humaninsulin). Ein Zusatznutzen ist damit für diesen Endpunkt nicht belegt.

Dies entspricht der Einschätzung des pU.

Mikro- und makrovaskulären Folgekomplikationen

Zum Endpunkt kardiovaskuläre Morbidität sowie zu weiteren mikro- und makrovaskulären Folgekomplikationen liegen keine verwertbaren Daten vor. Es gibt daher keinen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Dulaglutid + Insulin lispro mit oder ohne Metformin im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Metformin + Humaninsulin). Ein Zusatznutzen ist damit für diesen Endpunkt nicht belegt.

Dies stimmt mit der Einschätzung des pU überein, der für Endpunkte zu mikro- und makrovaskulären Folgekomplikationen keinen Zusatznutzen von Dulaglutid + Insulin lispro mit oder ohne Metformin gegenüber der Kombinationstherapie mit Insulin glargin + Insulin lispro mit oder ohne Metformin ableitet.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Der Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde in die vorliegende Nutzenbewertung nicht eingeschlossen, da für die in der Studie AWARD-4 eingesetzten Erhebungsinstrumente (EQ-5D, APPADL/IW-SP und LBSS) keine adäquate Validierung für die Zielpopulation vorlag. Es gibt daher keinen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Dulaglutid + Insulin lispro mit oder ohne Metformin im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Metformin + Humaninsulin). Ein Zusatznutzen ist damit für diesen Endpunkt nicht belegt.

Dies stimmt mit der Einschätzung des pU überein, der für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität auf Basis der von ihm für die Bewertung herangezogenen Erhebungsinstrumente (EQ-5D, APPADL/IW-SP und LBSS) insgesamt keinen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Dulaglutid + Insulin lispro mit oder ohne Metformin gegenüber der Kombinationstherapie mit Insulin glargin + Insulin lispro mit oder ohne Metformin ableitet.

Nebenwirkungen

In Anhang B sind die in der Studie AWARD-4 am häufigsten aufgetretenen UE, SUE sowie Abbrüche wegen UE dargestellt.

SUE

Für den Endpunkt SUE zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Dulaglutid + Insulin lispro mit oder ohne Metformin im Vergleich zu Insulin glargin + Insulin lispro mit oder ohne Metformin für den Zeitraum bis Woche 52. Unter dem Endpunkt SUE wurden auch Hypoglykämien erfasst. Aus den vorliegenden Unterlagen zur Studie ergibt sich jedoch kein Anzeichen dafür, dass das Ergebnis unter Einbeziehung der Ereignisse zu Hypoglykämien unterschiedlich war. Es traten Ereignisse über alle Organklassen hinweg auf, ohne Häufung in einem Bereich.

Damit ergibt sich insgesamt ein Hinweis auf einen geringeren Schaden der Kombination Dulaglutid + Insulin lispro mit oder ohne Metformin im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Metformin + Humaninsulin) für den Endpunkt SUE.

Dies stimmt mit der Einschätzung des pU überein, der diesen Endpunkt sowohl zum Zeitpunkt 26 Wochen als auch 52 Wochen betrachtet und insgesamt einen Hinweis auf einen geringeren Schaden von Dulaglutid ableitet.

Abbruch wegen UE

Die Behandlung mit Dulaglutid + Insulin lispro mit oder ohne Metformin führt im Vergleich zur Kombinationstherapie mit Insulin glargin + Insulin lispro mit oder ohne Metformin zu einem statistisch signifikant größeren Anteil von Patienten mit Abbruch wegen UE für den Zeitraum bis Woche 52. Unter dem Endpunkt Abbruch wegen UE wurden auch Hypoglykämien erfasst, das Ergebnis bleibt jedoch auch nach Abzug der Patienten mit Hypoglykämien statistisch signifikant.

Für den Endpunkt Abbruch wegen UE wurde das Verzerrungspotenzial abweichend von der Bewertung des pU als hoch eingestuft. Dies erfolgt, da aus den vorliegenden Daten zur AWARD-4-Studie nicht hervorgeht, dass unter diesem Endpunkt ausschließlich schwerwiegende Ereignisse erfasst wurden. Gemäß den Auflistungen der häufigsten UE für die Studie AWARD-4 (Anhang B) sind Übelkeit und Dyspepsie aus der SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts die häufigsten Abbruchgründe aufgrund von UE (jeweils 8 und 3 Patienten im 1,5 mg Dulaglutidarm). Aus den Auflistungen der häufigsten SUE ist zudem ersichtlich, dass insgesamt nur bei 3 Patienten ein SUE aus der SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts auftrat (alle im Dulaglutidarm). Somit ist der überwiegende Anteil der Ereignisse zu den beiden PT Übelkeit und Dyspepsie als nicht schwerwiegend einzuordnen.

Es ergibt sich insgesamt ein Anhaltspunkt für einen größeren Schaden von Dulaglutid + Insulin lispro mit oder ohne Metformin im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Metformin + Humaninsulin) für den Endpunkt Abbruch wegen UE.

Dies weicht von der Einschätzung des pU ab, der einen Hinweis auf einen größeren Schaden von Dulaglutid + Insulin lispro mit oder ohne Metformin gegenüber der Kombinationstherapie mit Insulin glargin + Insulin lispro mit oder ohne Metformin ableitet. Der pU erfasst als Grundlage für seine Bewertung zu diesem Endpunkt auch Therapieabbrüche aufgrund von Todesfällen.

Schwere Hypoglykämien

Für diesen Endpunkt lagen keine verwertbaren Daten vor. Es gibt daher keinen Anhaltspunkt für einen größeren oder geringeren Schaden von Dulaglutid + Insulin lispro mit oder ohne Metformin im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Metformin + Humaninsulin). Ein Zusatznutzen ist damit für diesen Endpunkt nicht belegt.

Dies entspricht der Einschätzung des pU.

Symptomatische Hypoglykämien (Blutzucker < 54 mg/dl und Blutzucker ≤ 70 mg/dl)

Für die Endpunkte zu symptomatischen Hypoglykämien zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen für den Zeitraum bis Woche 52. Es gibt daher keinen Anhaltspunkt für einen größeren oder geringeren Schaden von Dulaglutid + Insulin lispro mit oder ohne Metformin im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Metformin + Humaninsulin). Ein Zusatznutzen ist damit für diese Endpunkte nicht belegt.

Dies weicht für den Endpunkt symptomatische Hypoglykämien mit einem Blutzuckerwert ≤ 70 mg/dl von der Einschätzung des pU ab, der für diesen Endpunkt auf Basis der Hypoglykämierate pro Patient pro Jahr einen Hinweis auf einen geringen Schaden ableitet. Insgesamt leitet der pU seine Aussagen zum Zusatznutzen aus einem übergeordneten Endpunkt Hypoglykämien ab, der sich zusammensetzt aus: Hypoglykämien gesamt, bestätigten symptomatischen, asymptomatischen, nächtlichen, nicht-nächtlichen und schweren Hypoglykämien, jeweils dargestellt als Anteil Patienten mit ≥ 1 entsprechenden hypoglykämischen Episode und als Hypoglykämierate pro Patient pro Jahr. Dabei leitet er insgesamt einen Hinweis auf einen geringeren Schaden von Dulaglutid + Insulin lispro mit oder ohne Metformin im Vergleich zu Insulin glargin + Insulin lispro mit oder ohne Metformin ab.

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts, Übelkeit, Diarrhö und Dyspepsie

Für die Endpunkte Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts, Übelkeit, Diarrhö und Dyspepsie zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten einer Behandlung mit Dulaglutid + Insulin lispro mit oder ohne Metformin im Vergleich zu Insulin glargin + Insulin lispro mit oder ohne Metformin. Hieraus ergibt sich jeweils ein Anhaltspunkt für einen größeren Schaden von Dulaglutid + Insulin lispro mit oder ohne Metformin im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Metformin + Humaninsulin).

Diese Einschätzung weicht von der Bewertung des pU ab, der für den Endpunkt Gastrointestinaltrakt betreffende Ereignisse von besonderem Interesse insgesamt einen Hinweis auf einen größeren Schaden von Dulaglutid + Insulin lispro mit oder ohne Metformin im Vergleich zu Insulin glargin + Insulin lispro mit oder ohne Metformin ableitet.

Erbrechen

Für den Endpunkt Erbrechen zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten einer Behandlung mit Dulaglutid + Insulin lispro mit oder ohne Metformin im Vergleich zu Insulin glargin + Insulin lispro mit oder ohne Metformin. Für diesen Endpunkt zeigt sich zusätzlich ein Beleg für eine Effektmodifikation durch das Merkmal Alter. Daraus ergibt sich für Patienten < 65 Jahre ein Anhaltspunkt für einen größeren Schaden von Dulaglutid + Insulin lispro mit oder ohne Metformin im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Metformin + Humaninsulin). Für Patienten ≥ 65 Jahre ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen größeren Schaden von Dulaglutid + Insulin lispro mit oder ohne Metformin im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Metformin + Humaninsulin). Ein Zusatznutzen ist damit für diese Patientengruppe nicht belegt.

Diese Einschätzung weicht von der Bewertung des pU ab, der zwar einen Hinweis auf eine relevante Effektmodifikation für das Merkmal Alter (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre) identifiziert, seine Aussagen zum Zusatznutzen jedoch insgesamt für den übergeordneten Endpunkt „Gastrointestinaltrakt betreffende Ereignisse“ (Hinweis auf einen größeren Schaden von Dulaglutid) ableitet.

Appetitlosigkeit

Für den Endpunkt Appetitlosigkeit zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten einer Behandlung mit Dulaglutid + Insulin lispro mit oder ohne Metformin im Vergleich zu Insulin glargin + Insulin lispro mit oder ohne Metformin. Hieraus ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen größeren Schaden von Dulaglutid + Insulin lispro mit oder ohne Metformin im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Metformin + Humaninsulin).

Diese Einschätzung weicht von der Bewertung des pU ab, der einen Hinweis auf einen größeren Schaden von Dulaglutid + Insulin lispro mit oder ohne Metformin im Vergleich zu Insulin glargin + Insulin lispro mit oder ohne Metformin ableitet.

Pankreatitis

Hinsichtlich des Anteils der Patienten, die eine Pankreatitis erlitten hatten, treten sowohl unter einer Behandlung mit Dulaglutid + Insulin lispro mit oder ohne Metformin als auch unter einer Behandlung mit Insulin glargin + Insulin lispro mit oder ohne Metformin keine Ereignisse auf. Es gibt daher keinen Anhaltspunkt für einen größeren oder geringeren Schaden von Dulaglutid + Insulin lispro mit oder ohne Metformin im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Metformin + Humaninsulin). Ein Zusatznutzen ist damit für diesen Endpunkt nicht belegt.

Dies entspricht der Einschätzung des pU.

Reaktionen an der Injektionsstelle

Für den Endpunkt Reaktionen an der Injektionsstelle zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es gibt daher keinen Anhaltspunkt für einen größeren oder geringeren Schaden von Dulaglutid + Insulin lispro mit oder ohne Metformin im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Metformin + Humaninsulin). Ein Zusatznutzen ist damit für diesen Endpunkt nicht belegt.

Der pU erhebt diesen Endpunkt nicht im Rahmen seiner Auswertungen im Dossier und trifft somit auch keine Aussagen zum Zusatznutzen.

2.6.2.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren

In die vorliegende Nutzenbewertung gingen die folgenden Subgruppenmerkmale ein:

- Alter (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre)
- Geschlecht (männlich vs. weiblich)

Für beide Merkmale wurden die Subgruppenanalysen für die in der vorliegenden Nutzenbewertung eingeschlossenen patientenrelevanten Endpunkte post hoc durchgeführt.

Es werden nur Ergebnisse zu Subgruppen und Endpunkten präsentiert, bei denen es mindestens Hinweise auf eine Interaktion zwischen Behandlungseffekt und Subgruppenmerkmal gibt und bei denen zudem statistisch signifikante Ergebnisse in mindestens einer Subgruppe vorliegen. Voraussetzung für einen Beleg unterschiedlicher Subgruppeneffekte ist eine statistisch signifikante Interaktion ($p < 0,05$). Ein p-Wert $\geq 0,05$ und $< 0,2$ liefert einen Hinweis auf eine Effektmodifikation.

Nebenwirkungen

Erbrechen

In Tabelle 29 sind die Subgruppenergebnisse für den Endpunkt Erbrechen dargestellt.

Tabelle 29: Subgruppen: Endpunkt Erbrechen nach Alter, Dulaglutid + Insulin lispro mit oder ohne Metformin vs. Insulin glargin + Insulin lispro mit oder ohne Metformin (Fragestellung D)

Studie Endpunkt Merkmal Subgruppe	Dulaglutid (1,5 mg) ^a		Insulin glargin ^a		Dulaglutid (1,5 mg) ^a vs. Insulin glargin ^a	
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI]	p-Wert
AWARD-4						
Erbrechen						
Alter						
< 65 Jahre	218	31 (14,2)	206	3 (1,5)	9,76 [3,03; 31,45]	< 0,001
≥ 65 Jahre	77	5 (6,5)	90	2 (2,2)	2,92 [0,58; 14,64]	0,250
					Interaktion:	0,034 ^b
a: + Insulin lispro mit oder ohne Metformin						
b: berechnet aus Meta-Analyse (Cochrans Q-Test)						
KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit Ereignis (mindestens einem); RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; vs.: versus						

Für den Endpunkt Erbrechen zeigt sich ein Beleg ($p < 0,05$) für eine Effektmodifikation durch das Merkmal Alter (Interaktionstest $p = 0,034$).

Bei Patienten < 65 Jahre zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten einer Behandlung mit Dulaglutid + Insulin lispro mit oder ohne Metformin. Da ein Beleg für eine Effektmodifikation vorliegt, ergibt sich für den Endpunkt Erbrechen ein Anhaltspunkt für einen größeren Schaden von Dulaglutid + Insulin lispro mit oder ohne Metformin im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Metformin + Humaninsulin) bei Patienten < 65 Jahre.

Bei Patienten ≥ 65 Jahre ist der Effekt gleichgerichtet, die Anteile von Patienten mit Erbrechen unterscheiden sich jedoch nicht statistisch signifikant zwischen den beiden Behandlungsarmen. Es ergibt sich hieraus kein Anhaltspunkt für einen größeren Schaden von Dulaglutid + Insulin lispro mit oder ohne Metformin im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Metformin + Humaninsulin), ein größerer Schaden von Dulaglutid ist damit für die Patientengruppe ≥ 65 Jahre nicht belegt.

Diese Einschätzung weicht von der Bewertung des pU ab, der zwar einen Hinweis auf eine relevante Effektmodifikation identifiziert, den Schaden jedoch für den übergeordneten Endpunkt „Gastrointestinaltrakt betreffende Ereignisse“ (Hinweis auf einen größeren Schaden) ableitet.

2.6.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Im Folgenden wird die Herleitung von Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens auf Endpunktebene dargestellt. Dabei werden die verschiedenen Endpunktkategorien und die Effektgrößen berücksichtigt. Die hierzu verwendete Methodik ist in den Allgemeinen Methoden des IQWiG erläutert [8].

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen anhand der Aggregation der auf Endpunktebene hergeleiteten Aussagen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

2.6.3.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene

Die in Abschnitt 2.6.2 präsentierte Datenlage ergibt einen Hinweis auf einen geringeren Schaden von Dulaglutid + Insulin lispro mit oder ohne Metformin im Vergleich zu Insulin glargin + Insulin lispro mit oder ohne Metformin für den Endpunkt SUE. Es ergeben sich jedoch auch Anhaltspunkte für einen größeren Schaden für die Endpunkte Abbruch wegen UE, Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts, Übelkeit, Diarrhö, Erbrechen, Dyspepsie und Appetitlosigkeit unter Dulaglutid + Insulin lispro mit oder ohne Metformin im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Metformin + Humaninsulin).

Darüber hinaus zeigt sich für das Subgruppenmerkmal Alter (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre) ein Beleg für eine Effektmodifikation für den Endpunkt Erbrechen.

Ausgehend von diesen Ergebnissen wird das Ausmaß des jeweiligen Zusatznutzens auf Endpunktniveau eingeschätzt (siehe Tabelle 30).

Tabelle 30: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Dulaglutid + Insulin lispro mit oder ohne Metformin vs. Metformin + Humaninsulin (Fragestellung D)

Endpunktkategorie Endpunkt	Dulaglutid + Insulin lispro mit oder ohne Metformin vs. Insulin glargin + Insulin lispro mit oder ohne Metformin Ereignisanteil / Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert Wahrscheinlichkeit^a	Ableitung des Ausmaßes^b
Mortalität		
Gesamt mortalität	0,3 % vs. 1,0 % RR: 0,37 [0,05; 2,62] p = 0,624 ^c	Zusatznutzen nicht belegt
Morbidität		
Gesundheitszustand (EQ-5D-VAS)	MWD: -0,28 [-3,08; 2,52] ^d p = 0,815	Zusatznutzen nicht belegt
kardiovaskuläre Morbidität ^e	Es liegen keine verwertbaren Daten vor.	
gesundheitsbezogene Lebensqualität		
Es liegen keine verwertbaren Daten vor.		
Nebenwirkungen		
SUE	9,2 % vs. 18,2 % RR: 0,50 [0,33; 0,77] p = 0,001 Wahrscheinlichkeit: Hinweis	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen KI ₀ < 0,90 geringerer Schaden, Ausmaß: beträchtlich
Abbruch wegen UE	10,5 % vs. 3,0 % RR: 3,46 [1,67; 7,13] ^d RR: 0,29 [0,14; 0,60] ^f p < 0,001 ^g Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen KI ₀ < 0,80 größerer Schaden, Ausmaß: beträchtlich
schwere Hypoglykämien	Es liegen keine verwertbaren Daten vor.	
symptomatische Hypoglykämien (Blutzucker < 54 mg/dl)	68,0 % vs. 69,2 % RR: 0,98 [0,88; 1,10]; p = 0,772	größerer / geringerer Schaden nicht belegt
symptomatische Hypoglykämien (Blutzucker ≤ 70 mg/dl)	80,3 % vs. 83,4 % RR: 0,96 [0,89; 1,04] ^d p = 0,391 ^g	größerer / geringerer Schaden nicht belegt

(Fortsetzung)

Tabelle 30: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Dulaglutid + Insulin lispro mit oder ohne Metformin vs. Metformin + Humaninsulin (Fragestellung D) (Fortsetzung)

Endpunktkategorie Endpunkt	Dulaglutid + Insulin lispro mit oder ohne Metformin vs. Insulin glargin + Insulin lispro mit oder ohne Metformin Ereignisanteil / Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert Wahrscheinlichkeit ^a	Ableitung des Ausmaßes ^b
Nebenwirkungen		
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	48,1 % vs. 18,2 % RR: 2,64 [2,02; 3,45] ^d RR: 0,38 [0,29; 0,50] ^f p < 0,001 ^g Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen KI ₀ < 0,80 größerer Schaden, Ausmaß: beträchtlich
Übelkeit	25,8 % vs. 3,4 % RR: 7,63 [4,02; 14,45] ^d RR: 0,13 [0,07; 0,25] ^f p < 0,001 ^g Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen KI ₀ < 0,80 größerer Schaden, Ausmaß: beträchtlich
Diarrhö	16,9 % vs. 6,1 % RR: 2,79 [1,67; 4,66] ^d RR: 0,36 [0,21; 0,60] ^f p < 0,001 ^g Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen KI ₀ < 0,80 größerer Schaden, Ausmaß: beträchtlich
Erbrechen	< 65 Jahre	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen KI ₀ < 0,80 größerer Schaden, Ausmaß: beträchtlich
	≥ 65 Jahre	größerer / geringerer Schaden nicht belegt
Dyspepsie	9,2 % vs. 0,3 % RR: 27,09 [3,71; 198,07] ^d RR: 0,04 [0,01; 0,27] ^f p < 0,001 ^g Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen KI ₀ < 0,80 größerer Schaden, Ausmaß: beträchtlich

(Fortsetzung)

Tabelle 30: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Dulaglutid + Insulin lispro mit oder ohne Metformin vs. Metformin + Humaninsulin (Fragestellung D) (Fortsetzung)

Endpunktkategorie Endpunkt	Dulaglutid + Insulin lispro mit oder ohne Metformin vs. Insulin glargin + Insulin lispro mit oder ohne Metformin Ereignisanteil / Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert Wahrscheinlichkeit ^a	Ableitung des Ausmaßes ^b
Nebenwirkungen		
Appetitlosigkeit	9,2 % vs. 0 % RR: 55,19 [3,38; 900,51] ^g RR: 0,02 [0,00; 0,30] ^f p < 0,001 ^g Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen KI _o < 0,80 größerer Schaden, Ausmaß: beträchtlich
Pankreatitis	0 % vs. 0 % RR: n. b.	größerer / geringerer Schaden nicht belegt
Reaktionen an der Injektionsstelle	0,3 % vs. 0 % RR: 3,01 [0,12; 73,59] ^h p = 0,349 ^g	größerer / geringerer Schaden nicht belegt
<p>a: Angabe der Wahrscheinlichkeit, sofern statistisch signifikante Unterschiede vorliegen b: Einschätzungen zur Effektgröße erfolgen je nach Endpunktkategorie mit unterschiedlichen Grenzen anhand der oberen Grenze des Konfidenzintervalls (KI_o) c: Peto OR d: eigene Berechnung e: Daten zur kardiovaskulären Morbidität sowie zu weiteren mikro- und makrovaskulären Folgekomplikationen sind für die Bewertung eines Zusatznutzens nicht verwertbar bzw. liegen nicht vor (siehe Abschnitt 2.8.5.2.4.3). Für den Endpunkt kardiovaskuläre Morbidität werden nur die Ereignisraten dargestellt f: Ereignisanteil Dulaglutid + Metformin vs. Insulin glargin mit oder ohne Metformin (umgedrehte Effektrichtung, um sofortige Anwendung der Grenzen zur Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens zu ermöglichen) g: eigene Berechnung, unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach [7]) h: eigene Berechnung, RR mit 0,5-Korrektur KI: Konfidenzintervall, KI_o: obere Grenze Konfidenzintervall; MWD: Mittelwertdifferenz; n. b.: nicht berechenbar; OR: Odds Ratio; RR: relatives Risiko; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus</p>		

2.6.3.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen

Dulaglutid in Kombination mit einem kurzwirksamen Insulin mit oder ohne Metformin

Tabelle 31 fasst die Resultate zusammen, die in die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens einfließen.

Für die Endpunkte, für die sich positive oder negative Effekte zeigen, kann von einer Übertragbarkeit der Ergebnisse von Studien mit Insulinanaloga auf Humaninsulin ausgegangen werden (siehe Abschnitt 2.8.5.1 der vorliegenden Nutzenbewertung).

Tabelle 31: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Dulaglutid im Vergleich zu Metformin + Humaninsulin (Fragestellung D)

Positive Effekte	Negative Effekte
Hinweis auf einen geringeren Schaden – Ausmaß: beträchtlich (schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen: SUE)	Anhaltspunkt für einen größeren Schaden – Ausmaß: beträchtlich (nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen: Abbruch wegen UE)
	Anhaltspunkt für einen größeren Schaden – Ausmaß: beträchtlich (nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts, Übelkeit, Diarrhö, Dyspepsie, Erbrechen [nur für Patienten < 65 Jahre])
	Anhaltspunkt für einen größeren Schaden – Ausmaß: beträchtlich (nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen: Appetitlosigkeit)
Zu mikro- und makrovaskulären Folgekomplikationen lagen keine ausreichenden Daten vor.	
SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus	

In der Gesamtschau verbleiben ein positiver Effekte und mehrere negative Effekte unterschiedlicher Ergebnissicherheit aber gleichen Ausmaßes.

Der positive Effekt zeigt sich in der Endpunktkategorie schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen für den Endpunkt SUE mit einem Hinweis auf einen geringeren Schaden unter Dulaglutid + einem kurzwirksamen Insulin mit oder ohne Metformin (Ausmaß: beträchtlich).

Negative Effekte liegen in der Endpunktkategorie nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkung für die Endpunkte Abbruch wegen UE, Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts, Übelkeit, Diarrhö, Erbrechen, Dyspepsie und verminderter Appetit vor, jeweils mit einem Anhaltspunkt für einen größeren Schaden unter Dulaglutid + einem kurzwirksamen Insulin mit oder ohne Metformin (Ausmaß: beträchtlich). Für den Endpunkt Erbrechen betrifft der negative Effekt lediglich Patienten < 65 Jahren.

Zu mikro- und makrovaskulären Folgekomplikationen liegen keine ausreichenden Daten vor.

In der Abwägung stellen die negativen Effekte für die Endpunkte Abbruch wegen UE, Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts, Übelkeit, Diarrhö, Erbrechen, Dyspepsie und Appetitlosigkeit den Vorteil von Dulaglutid bei den SUE nicht gänzlich infrage. Dennoch führen sie zu einer Abschwächung des Vorteils, sodass sich insgesamt ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen von Dulaglutid + einem kurzwirksamen Insulin mit oder ohne Metformin im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie Metformin + Humaninsulin ergibt.

Dies weicht vom Vorgehen des pU ab, der einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen von Dulaglutid + Insulin lispro mit oder ohne Metformin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ableitet.

Dulaglutid in Kombination mit einem langwirksamen Insulin mit oder ohne OAD

Für andere Kombinationen von Dulaglutid mit einem langwirksamen Insulin mit oder ohne OAD legt der pU keine Daten vor. Daraus ergibt sich insgesamt kein Beleg für einen Zusatznutzen von Dulaglutid + einem langwirksamen Insulin mit oder ohne OAD gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Metformin + Humaninsulin.

Zusammenfassung

Tabelle 32 stellt zusammenfassend das Ergebnis der Bewertung des Zusatznutzens von Dulaglutid + Insulin lispro mit oder ohne Metformin im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie dar.

Tabelle 32: Dulaglutid – Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens (Fragestellung D)

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens
D	Dulaglutid + ein kurzwirksames Insulin mit oder ohne Metformin	Metformin + Humaninsulin (Hinweis: ggf. Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin gemäß Fachinformation unverträglich oder nicht ausreichend wirksam ist)	Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen
	Dulaglutid + ein langwirksames Insulin mit oder ohne OAD, wenn dieses, zusammen mit Diät und Bewegung, den Blutzucker nicht ausreichend kontrolliert		Zusatznutzen nicht belegt
a: Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; OAD: orales Antidiabetikum; pU: pharmazeutischer Unternehmer			

2.6.4 Liste der eingeschlossenen Studien

AWARD-4

Eli Lilly and Company. A study in participants with type 2 diabetes mellitus (AWARD-4): full text view [online]. In: ClinicalTrials.gov. 03.10.2014 [Zugriff: 03.12.2014]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01191268>.

Eli Lilly and Company. A study in participants with type 2 diabetes mellitus (AWARD-4): study results [online]. In: ClinicalTrials.gov. 03.10.2014 [Zugriff: 14.04.2015]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT01191268>.

Eli Lilly and Company. H9X-MC-GBDD (AWARD-4): post-hoc Analysen [unveröffentlicht]. 2014.

Eli Lilly and Company. The impact of LY2189265 versus insulin glargine both in combination with insulin lispro for the treatment to target of type 2 diabetes mellitus (AWARD-4: assessment of weekly administration of LY2189265 in diabetes - 4); study H9X-MC-GBDD; clinical study report [unveröffentlicht]. 2013.

2.7 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens – Zusammenfassung

Das Ausmaß und die Wahrscheinlichkeit eines Zusatznutzens von Dulaglutid in den einzelnen Indikationen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind in Tabelle 33 dargestellt.

Tabelle 33: Dulaglutid – Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens
A	Dulaglutid-Monotherapie, wenn Diät und Bewegung allein nicht zu einer ausreichenden Blutzuckerkontrolle führen bei Patienten, bei denen Metformin wegen Gegenanzeigen oder Unverträglichkeiten nicht geeignet ist	Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid)	Zusatznutzen nicht belegt
B	Dulaglutid + Metformin	Metformin + Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid^a) (Hinweis: Wenn Metformin gemäß Fachinformation nicht geeignet ist, ist Humaninsulin als Therapieoption einzusetzen)	Zusatznutzen nicht belegt
	Dulaglutid + ein anderes OAD als Metformin, wenn dieses, zusammen mit Diät und Bewegung, den Blutzucker nicht ausreichend kontrolliert		Zusatznutzen nicht belegt
C	Dulaglutid + 2 OAD, wenn diese, zusammen mit Diät und Bewegung, den Blutzucker nicht ausreichend kontrollieren	Metformin + Humaninsulin (Hinweis: ggf. Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin gemäß Fachinformation unverträglich oder nicht ausreichend wirksam ist)	Zusatznutzen nicht belegt
D	Dulaglutid + ein kurzwirksames Insulin mit oder ohne Metformin	Metformin + Humaninsulin (Hinweis: ggf. Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin gemäß Fachinformation unverträglich oder nicht ausreichend wirksam ist)	Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen
	Dulaglutid + ein langwirksames Insulin mit oder ohne OAD, wenn dieses, zusammen mit Diät und Bewegung, den Blutzucker nicht ausreichend kontrolliert		Zusatznutzen nicht belegt
a: Der pU wählt keine Alternative aus, legt aber Studien gegenüber Glimepirid vor. Damit entspricht Glimepirid der zweckmäßigen Vergleichstherapie und ist fett dargestellt OAD: orales Antidiabetikum; pU: pharmazeutischer Unternehmer			

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

2.8 Kommentare zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers

2.8.1 Darstellung der einzelnen Fragestellungen im Dossier

Die Angaben des pU zu den Fragestellungen befinden sich in den Modulen 4 A bis 4 D jeweils in Abschnitt 4.2.1 des Dossiers.

Der pU bearbeitet in den Modulen 4 A bis 4 D des Dossiers 4 Fragestellungen, siehe Tabelle 34.

Tabelle 34: Fragestellungen des pU und der Dossierbewertung zu Dulaglutid

Fragestellung	Indikation ^a	Fragestellung des pU	Fragestellung der Dossierbewertung
A	Monotherapie, wenn Diät und Bewegung allein nicht zu einer ausreichenden Blutzuckerkontrolle führen bei Patienten, bei denen Metformin wegen Gegenanzeigen oder Unverträglichkeiten nicht geeignet ist	Modul A Dulaglutid als Monotherapie	A Dulaglutid als Monotherapie
B	Zweifachkombinationstherapie mit einem OAD, wenn dieses, zusammen mit Diät und Bewegung, den Blutzucker nicht ausreichend kontrolliert	Modul B Dulaglutid + Metformin	B Dulaglutid + ein OAD
C	Dreifachkombinationstherapie mit 2 OAD, wenn diese, zusammen mit Diät und Bewegung, den Blutzucker nicht ausreichend kontrollieren	Modul C Dulaglutid + Metformin + Glimepirid	C Dulaglutid + 2 OAD
D	Kombination mit Insulin, mit oder ohne OAD, wenn dieses, zusammen mit Diät und Bewegung, den Blutzucker nicht ausreichend kontrolliert	Modul D Dulaglutid + Insulin lispro mit oder ohne Metformin	D Dulaglutid + Insulin mit oder ohne OAD
a: Unterteilung des Anwendungsgebiets laut G-BA G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; OAD: orales Antidiabetikum; pU: pharmazeutischer Unternehmer			

Damit decken die Fragestellungen des pU in den Modulen B bis D jeweils nur Teile der für die Bewertung relevanten Fragestellungen ab.

Gemäß Zulassung sind in der Zweifachkombinationstherapie (Fragestellung B) weitere Kombinationen von Dulaglutid mit anderen OAD als Metformin möglich (beispielsweise mit Sulfonylharnstoffen). Auch in der Dreifachkombination (Fragestellung C) sind andere Kombinationen als die mit Metformin und Glimepirid möglich. Die Kombination mit Insulin (Fragestellung D) ist nicht auf kurzwirksame Insuline (z. B. Insulin lispro) beschränkt, sondern umfasst alle Insuline. Zudem ist die Kombination von Dulaglutid + Insulin auch mit

anderen OAD als Metformin zugelassen. Der pU thematisiert diese Abweichungen nicht. Für alle Indikationen leitet er seine Fragestellung hinsichtlich der Interventionen von den von ihm eingeschlossenen Studien ab.

Insgesamt wurden auf Basis der Studienliste des pU keine weiteren Studien identifiziert, die den umfassenden Fragestellungen B, C und D zuzuordnen wären. Die Beschränkungen des pU für die Fragestellungen B bis D sind daher hinsichtlich der Vollständigkeit des Studienpools ohne Konsequenzen für die vorliegende Bewertung.

Die vom pU vorgelegte Evidenz in den Modulen B bis D ist jedoch jeweils nur auf Teile der Fragestellungen B bis D anwendbar.

Nachfolgend werden die Angaben im Dossier zu den 4 Fragestellungen separat kommentiert, und zwar in den Abschnitten 2.8.2 (Fragestellung A), 2.8.3 (Fragestellung B), 2.8.4 (Fragestellung C) und 2.8.5 (Fragestellung D).

2.8.2 Kommentar zur Fragestellung A: Dulaglutid-Monotherapie

2.8.2.1 Kommentar zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Modul 3 A, Abschnitt 3.1)

Die Angaben des pU zur zweckmäßigen Vergleichstherapie befinden sich in Modul 3 A (Abschnitt 3.1) des Dossiers.

Der pU folgt in Abschnitt 3.1.1 des Dossiers zunächst der Festlegung des G-BA und benennt Sulfonylharnstoffe (Glibenclamid, Glimепirid) als zweckmäßige Vergleichstherapie ohne einen spezifischen Sulfonylharnstoff auszuwählen.

Der pU weist jedoch auf das Fehlen direkt vergleichender Studien von Dulaglutid versus Sulfonylharnstoffe hin. In Ermanglung solcher Studien zieht der pU Metformin als alternative Vergleichstherapie heran.

Als Begründung führt der pU an, dass Dulaglutid bei Metforminunverträglichkeit oder -kontraindikation eine Alternativtherapie darstellt. Daher sollte Dulaglutid eine mindestens gleichwertige Wirksamkeit bei einem vergleichbaren oder besseren Sicherheitsprofil aufweisen. Zudem weist der pU mit Bezug auf die Nationale VersorgungsLeitlinie für Diabetes mellitus Typ 2 [11] auf das empfohlene Therapieziel eines HbA1c-Wertes nahe 6,5 % hin. Dieses kann aus Sicht des pU aufgrund des Wirkmechanismus von Dulaglutid im Gegensatz zu Sulfonylharnstoffen erreicht werden.

Dem Vorgehen des pU wird nicht gefolgt. Studien zum Vergleich von Dulaglutid gegenüber Metformin (jeweils in der Monotherapie) sind nicht geeignet, um Aussagen zum Zusatznutzen für die Zielpopulation der Fragestellung A zu treffen. Bei der Zielpopulation dieser Fragestellung handelt es sich gerade um diejenigen Patienten, die Metformin nicht vertragen oder eine Metforminkontraindikation aufweisen. Für die vorliegende Nutzenbewertung wird daher die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie (Sulfonylharnstoffe [Glibenclamid, Glimепirid]) herangezogen.

Studienpool und Zusatznutzen

Der pU schließt in seinen Studienpool eine direkt vergleichende Studie (AWARD-3; anderer Studienname: H9X-MC-GBDC) zum Vergleich von Dulaglutid mit der von ihm gewählten alternativen Vergleichstherapie Metformin (jeweils in der Monotherapie) ein und leitet daraus einen geringen Zusatznutzen von Dulaglutid gegenüber Metformin ab. Diese Studie ist jedoch zur Beantwortung der für die Nutzenbewertung relevanten Fragestellung A nicht geeignet.

Da der pU somit keine für die Fragestellung A relevante Studie einschließt, werden die Angaben des pU im Dossier zu dieser Fragestellung nicht weiter kommentiert.

2.8.3 Kommentar zur Fragestellung B: Dulaglutid in der Zweifachkombination mit einem OAD

2.8.3.1 Kommentar zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Modul 3 B, Abschnitt 3.1)

Die Angaben des pU zur zweckmäßigen Vergleichstherapie befinden sich in Modul 3 B (Abschnitt 3.1) des Dossiers.

Der pU benennt gemäß der Festlegung des G-BA Metformin + Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid) als zweckmäßige Vergleichstherapie. Der pU gibt zudem an, auch Studien mit Glipizid zu berücksichtigen. Der pU wählt keinen spezifischen Sulfonylharnstoff als Vergleichstherapie aus. Entsprechend beschränkt er seine Suche nicht auf einen Wirkstoff.

[12]Für die Bewertung des Zusatznutzens wird in der vorliegenden Nutzenbewertung die zweckmäßige Vergleichstherapie des G-BA (Metformin + Sulfonylharnstoff [Glibenclamid, Glimepirid]) zugrunde gelegt. Gemäß Auftrag des G-BA wird bei Vorliegen relevanter Studien mit Glipizid der Zusatznutzen von Dulaglutid in der Zweifachtherapie mit einem OAD gegenüber einer Therapie mit Glipizid + Metformin separat bewertet.

Die fehlende Einschränkung des pU auf einen Sulfonylharnstoff hat insgesamt keine Relevanz für die Nutzenbewertung, da der pU letztlich nur Studien mit einem der beiden vom G-BA vorgegebenen Sulfonylharnstoffe (Glimepirid) identifiziert, sowie eine Studie mit Glipizid.

2.8.3.2 Kommentar zur Darstellung von Nutzen und Zusatznutzen (Modul 4 B)

2.8.3.2.1 Fragestellung / Einschlusskriterien

Die Angaben des pU zur Fragestellung und zu Einschlusskriterien für die Studienausswahl befinden sich in Modul 4 B (Abschnitte 4.2.1, 4.2.2) des Dossiers.

Die Fragestellung des pU ist es, den Zusatznutzen von Dulaglutid in Kombination mit Metformin bei erwachsenen Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 zu bewerten, wenn durch Metformin zusammen mit Diät und Bewegung keine ausreichende Kontrolle des Blutzuckers erreicht werden kann. Die Bewertung soll gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA sowie gegenüber Glipizid anhand patientenrelevanter Endpunkte und auf Basis randomisierter kontrollierter Studien mit einer Mindestdauer von 24 Wochen erfolgen.

Der Fragestellung des pU wird mit folgenden Einschränkungen gefolgt.

Intervention

Hinsichtlich der Intervention wird in den folgenden 2 Punkten vom Vorgehen des pU abgewichen.

Dulaglutid-Dosierung

Gemäß den Angaben in der Fachinformation beträgt die empfohlene Dosis in der Kombinationstherapie 1,5 mg einmal wöchentlich. Eine Anfangsdosis von 0,75 mg einmal wöchentlich kann bei möglicherweise gefährdeten Personen, wie Patienten ab 75 Jahren, in Betracht gezogen werden [13].

Der pU gibt an, Studien mit Dulaglutid in beiden Dosierungen (0,75 mg sowie 1,5 mg einmal wöchentlich) für die Zweifachtherapie mit Metformin einzuschließen. Für den Einbezug von Studien mit einer 0,75 mg-Dosierung (einmal pro Woche) weist der pU darauf hin, dass diese Dosierung die empfohlene Dosis für die Monotherapie ist, und zudem als optionale Anfangsdosis in der Kombinationstherapie für möglicherweise gefährdete Patienten in Betracht gezogen werden kann. Der pU schränkt den Einbezug solcher Studien nicht auf die Anwendung bei möglicherweise gefährdeten Personen ein.

In der vorliegenden Nutzenbewertung werden Studien mit Dulaglutid in der Zweifachkombination in einer Dosierung von 1,5 mg einmal wöchentlich eingeschlossen. Studien mit Dulaglutid in einer Dosierung von 0,75 mg einmal wöchentlich können ebenfalls eingeschlossen werden, wenn in den Studien vorrangig Patienten untersucht werden, die gemäß der Fachinformation als möglicherweise gefährdet einzustufen sind.

Kombinationspartner von Dulaglutid

Der pU schränkt die Fragestellung B auf die Kombination von Dulaglutid mit Metformin ein. Er deckt somit nur einen Teil der Fragestellung B – Zweifachkombinationstherapie mit einem OAD – ab, da auch Kombinationen mit anderen OAD als Metformin (bspw. Sulfonylharnstoffe) möglich sind.

In der vorliegenden Nutzenbewertung werden abweichend vom pU auch Kombinationen mit anderen OAD berücksichtigt.

Vergleichstherapie

Bei der Benennung der Vergleichstherapie folgt der pU teilweise den Vorgaben des G-BA. Die weitere Kommentierung der zweckmäßigen Vergleichstherapie findet sich in Abschnitt 2.8.3.1.

Zusätzlich finden sich zum Einschlusskriterium der Vergleichsintervention Angaben, dass aufgrund fehlender direkt vergleichender Studien von Dulaglutid mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA indirekte Vergleiche herangezogen wurden.

Endpunkte

Die Bewertung des pU erfolgte anhand patientenrelevanter Endpunkte der Kategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Sicherheit. Der pU nennt aus diesen Kategorien eine Reihe von Endpunkten, die aus seiner Sicht patientenrelevant sind. Für einige der genannten Endpunkte ergibt sich die Patientenrelevanz allerdings nicht unmittelbar.

Die in den Einschlusskriterien des pU genannten Endpunkte werden daher auf Patientenrelevanz geprüft. Eine detaillierte Erläuterung zum Einschluss der patientenrelevanten Endpunkte ist 2.8.3.2.5.3 der vorliegenden Nutzenbewertung zu entnehmen.

2.8.3.2.2 Methodik zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise sowie zur Informationssynthese und -analyse

Die Angaben des pU zur Methodik für die Bewertung der Aussagekraft der Nachweise sowie für die Informationssynthese und -analyse befinden sich in Modul 4 B (Abschnitte 4.2.4, 4.2.5) des Dossiers.

Verzerrungsaspekte

Die Angaben des pU zum Vorgehen bei der Bewertung von Verzerrungsaspekten befinden sich in Modul 4 B (Abschnitt 4.2.4) des Dossiers. Der pU beschreibt in diesem Abschnitt die Methodik zur endpunktübergreifenden und endpunktspezifischen Bewertung der Verzerrungsaspekte für RCTs und Nicht-RCTs. Er bezieht sich für die Analyse des Verzerrungspotenzials auf die vorgegebenen Kriterien der Bewertungsbögen zur Einschätzung der Verzerrungsaspekte sowie auf das Methodenpapier des IQWiG [8]. Dieser Methodik wird gefolgt.

Studiendesign / Patientencharakteristika / Endpunkte

Die Angaben des pU zur Darstellung von Studiendesign und Patientencharakteristika sowie zur Auswahl der Endpunkte für die Bewertung befinden sich in Modul 4 B (Abschnitte 4.2.5.1, 4.2.5.2) des Dossiers.

Studiendesign

Der pU gibt an, die eingeschlossenen Studien gemäß den Anforderungen des CONSORT-Statements darzustellen (Items 2b bis 14, inklusive Flowchart). Diesem Vorgehen wird gefolgt.

Patientencharakteristika

Die vom pU ausgewählten Patientencharakteristika gewährleisten eine adäquate Charakterisierung des Patientenkollektivs. Für die vorliegende Nutzenbewertung sind in Tabelle 8 nur diejenigen Charakteristika dargestellt, die für die Bewertung von Bedeutung sind. Ergänzend wurden Informationen zum Anteil der Therapie- bzw. Studienabbrecher aufgenommen.

Endpunkte

Der pU benennt die von ihm betrachteten Endpunkte und begründet, weshalb sie aus seiner Sicht als patientenrelevant einzuschätzen sind. Die abschließende Auswahl der für die Bewertung des Zusatznutzens von Dulaglutid in der Zweifachkombination mit einem OAD relevanten Endpunkte erfolgt unter Berücksichtigung von Patientenrelevanz, Validität und Operationalisierung und wird in 2.8.3.2.5.3 beschrieben.

Die Angaben des pU zur Validität von Endpunkten, die im Rahmen seiner Bewertung Surrogatendpunkte darstellen, werden in Abschnitt 2.8.3.2.9.4 der vorliegenden Nutzenbewertung kommentiert.

Statistische Methodik (Meta-Analysen, Sensitivitätsanalysen, Subgruppen / Effektmodifikatoren, indirekte Vergleiche)

Die Angaben des pU zur statistischen Methodik (Meta-Analysen, Sensitivitätsanalysen, Subgruppen / Effektmodifikatoren, indirekte Vergleiche) befinden sich in Modul 4 B (Abschnitte 4.2.5.3 bis 4.2.5.6) des Dossiers. Im Folgenden wird nur die für die Nutzenbewertung relevante statistische Methodik kommentiert.

Meta-Analysen

Der pU gibt an, dass eine metaanalytische Zusammenfassung der identifizierten Studien aufgrund unterschiedlicher Studiendauer, (Vergleichs-)Intervention und Studienpopulation nicht durchgeführt wurde und macht demzufolge keine Angaben zur Methodik zur Erstellung von Meta-Analysen. Diesem Vorgehen wird gefolgt.

Sensitivitätsanalysen

Der pU beschreibt für die Auswertung stetiger Endpunkte neben der Anwendung der LOCF-Methode die Durchführung von Sensitivitätsanalysen mithilfe von Mixed-Model Repeated-Measurements (MMRM) Modellen. Diesem Vorgehen wird gefolgt.

Subgruppen / Effektmodifikatoren

Der pU legt für diese Fragestellung keine direkt vergleichenden Studien zur zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA vor. Stattdessen zieht er Studien für einen indirekten Vergleich heran. Die im Dossier präsentierten Subgruppenanalysen beziehen sich lediglich auf die 2 Dulaglutid-Studien des pU (AWARD-5 und AWARD-6). Für den indirekten Vergleich lagen nach Angaben des pU keine auswertbaren Subgruppenergebnisse vor. Daher erfolgt keine Kommentierung zu Subgruppenanalysen.

Indirekte Vergleiche

Das Dossier enthält in Modul 4 B in Abschnitt 4.2.5.6 Angaben dazu, welche Methodik zur Durchführung indirekter Vergleiche eingesetzt wurde.

Die vom pU durchgeführten adjustierten indirekten Vergleiche folgen dem methodischen Ansatz von Bucher [6]. Der methodische Ansatz des pU zur Durchführung des indirekten Vergleiches ist ausreichend präzise formuliert. Dieser Methodik wird gefolgt.

Untersuchung der zentralen Annahmen

Laut Angabe des pU werden für indirekte Vergleiche nur Studien mit einem vergleichbaren Studiendesign, vergleichbarer Studienpopulation und einem gemeinsamen Brückenkompparator verwendet (notwendige Annahme der Ähnlichkeit der Studien). Eine quantitative Zusammenfassung der Ergebnisse im Rahmen einer Meta-Analyse hat der pU aufgrund zu

starker Unterschiede zwischen den Studien bezüglich Studiendauer, (Vergleichs-) Intervention und Studienpopulation nicht durchgeführt (notwendige Annahme der Homogenität der Studien). Diesem Vorgehen wird gefolgt. Der pU gibt an, dass eine Untersuchung der Konsistenz im Modell nicht möglich ist, da keine direkt vergleichenden Studien vorlagen. Diese Einschätzung wird geteilt. Das Fehlen der Konsistenzuntersuchung wird bei der Beurteilung der Ergebnissicherheit berücksichtigt.

Sensitivitätsanalysen

Um eine verbesserte Vergleichbarkeit der Studienpopulationen zu schaffen, führt der pU neben der Analyse der ITT-Population der Studien Sensitivitätsanalysen durch, in welchen die Studienpopulationen der vom pU durchgeführten Studien jeweils an die Einschlusskriterien der Vergleichsstudien angepasst wurden. Dieser Methodik wird prinzipiell gefolgt. Allerdings sind die vom pU vorgelegten Sensitivitätsanalysen aus inhaltlichen Gründen nicht verwertbar (siehe Abschnitt 2.8.3.2.3.2).

Der pU gibt an, dass die beschriebenen Sensitivitätsanalysen durch die Brechung der Randomisierung zu einem erhöhten Verzerrungspotenzial führen. Diese Einschätzung wird nicht geteilt. Die Bildung einer Teilpopulation basierend auf Behandlungsgruppen-unabhängigen Baseline-Kriterien führt per se nicht zu einer Aufhebung der Randomisierung.

Zusammenfassende Bewertung der indirekten Vergleiche

Ergebnisse aus indirekten Vergleichen weisen per se eine geringe Ergebnissicherheit auf. Ausschließlich Ergebnisse aus indirekten Vergleichen mit einer besonders guten methodischen Qualität, die maßgeblich auf Studien mit einem niedrigen Verzerrungspotenzial basieren, können als mäßig ergebnissicher angesehen werden. Die für eine Hochstufung notwendigen Aspekte der Homogenität und Konsistenz sind jedoch bei den in diesem Dossier vorliegenden Daten einschließlich der Sensitivitätsanalysen nicht gegeben. Die indirekten Vergleiche haben daher eine geringe Ergebnissicherheit.

Subgruppenanalysen

Daten zu Subgruppenanalysen bei indirekten Vergleichen liegen nicht vor.

2.8.3.2.3 Methodik und Ergebnisse der Informationsbeschaffung

Die Kommentierung der Methodik und der Ergebnisse der Informationsbeschaffung wird nachfolgend in 2 Themenbereiche aufgeteilt:

- Informationsbeschaffung
- Studienpool

2.8.3.2.3.1 Informationsbeschaffung

Die Angaben des pU zur Informationsbeschaffung befinden sich in Modul 4 B (Abschnitte 4.2.3, 4.3.1.1, 4.3.2.1.1, 4.3.2.2.1, 4.3.2.3.1 Anhang 4-A bis 4-D) des Dossiers.

Direkter Vergleich auf Basis randomisierter kontrollierter Studien***Studienliste des pU***

Bezüglich der Studienliste des pU gibt es keinen Hinweis auf eine Unvollständigkeit.

Bibliografische Recherche

Der pU führt die geforderte Recherche in bibliografischen Datenbanken zum direkten Vergleich auf Basis von RCTs durch.

Die Recherche des pU ist geeignet, die Vollständigkeit des Suchergebnisses sicherzustellen.

Suche in Studienregistern

Der pU führt die geforderte Suche in Studienregistern zum direkten Vergleich auf Basis von RCTs durch.

Die Suche des pU ist geeignet, die Vollständigkeit des Suchergebnisses sicherzustellen.

Zusammenfassung

Die Informationsbeschaffung des pU zum direkten Vergleich auf Basis von RCTs ist geeignet, die Vollständigkeit der Suchergebnisse sicherzustellen.

Dennoch wurde zur Überprüfung der Vollständigkeit des angegebenen Studienpools eine Suche in den Studienregistern ClinicalTrials.gov, ICTRP Search Portal, EU Clinical Trials Register und PharmNet.Bund – Klinische Prüfungen durchgeführt.

Es wurden keine direkt vergleichenden Studien für die Fragestellung B identifiziert.

Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

Der pU hat für das zu bewertende Arzneimittel gemeinsame Recherchen für den direkten und indirekten Vergleich auf Basis von RCTs durchgeführt. Die Überprüfung ist bereits im Abschnitt zum direkten Vergleich auf Basis von RCTs beschrieben. Die nachfolgenden Kommentare beziehen sich auf die Informationsbeschaffung für Studien mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Studienliste des pU

Bezüglich der Studienliste des pU gibt es keinen Hinweis auf eine Unvollständigkeit.

Bibliografische Recherche

Zur Identifizierung relevanter Studien für einen indirekten Vergleich auf Basis von RCTs hat der pU eine separate bibliografische Recherche zu verschiedenen Vergleichsinterventionen durchgeführt.

Die Recherche des pU ist geeignet, die Vollständigkeit des Suchergebnisses sicherzustellen.

Suche in Studienregistern

Zur Identifizierung relevanter Studien für einen indirekten Vergleich auf Basis von RCTs hat der pU eine separate Suche in Studienregistern zu Sitagliptin und Liraglutid (Brückenkomparatoren) durchgeführt.

Die Suche des pU ist geeignet, die Vollständigkeit des Suchergebnisses sicherzustellen.

Zusammenfassung

Die Informationsbeschaffung des pU zum indirekten Vergleich zum Brückenkomparator Sitagliptin + Metformin und Liraglutid + Metformin auf Basis von RCTs ist geeignet, die Vollständigkeit der Suchergebnisse sicherzustellen.

Dennoch wurde zur Überprüfung der Vollständigkeit des angegebenen Studienpools zum Brückenkomparator Sitagliptin + Metformin eine Suche in den Studienregistern ClinicalTrials.gov, ICTRP Search Portal, EU Clinical Trials Register und PharmNet.Bund – Klinische Prüfungen durchgeführt.

Dabei wurden keine zusätzlichen relevanten Studien identifiziert.

Auf eine Überprüfung der Vollständigkeit des vom pU vorgelegten Studienpools zum Brückenkomparator Liraglutid + Metformin wurde verzichtet, da der indirekte Vergleich über diesen Brückenkomparator nicht für die Bewertung herangezogen wurde. Zur Begründung siehe Abschnitt 2.8.3.2.3.2.

2.8.3.2.3.2 Studienpool

Die Angaben des pU zum Studienpool befinden sich in Modul 4 B (Abschnitte 4.3.1.1, 4.3.2.1.1) des Dossiers.

Direkte Vergleiche

Der pU identifiziert keine direkt vergleichende Studie für die Zweifachkombination von Dulaglutid mit einem OAD gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Indirekte Vergleiche

Der pU zieht verschiedene adjustierte indirekte Vergleiche über die beiden Brückenkomparatoren Sitagliptin + Metformin und Liraglutid + Metformin heran. Hierzu schließt er in seinen Studienpool 6 randomisierte kontrollierte Studien ein.

Die vom pU präsentierte Datenlage für die indirekten Vergleiche ist Abbildung 3 (Brückenkomparator Sitagliptin + Metformin) und Abbildung 4 (Brückenkomparator Liraglutid + Metformin) zu entnehmen.

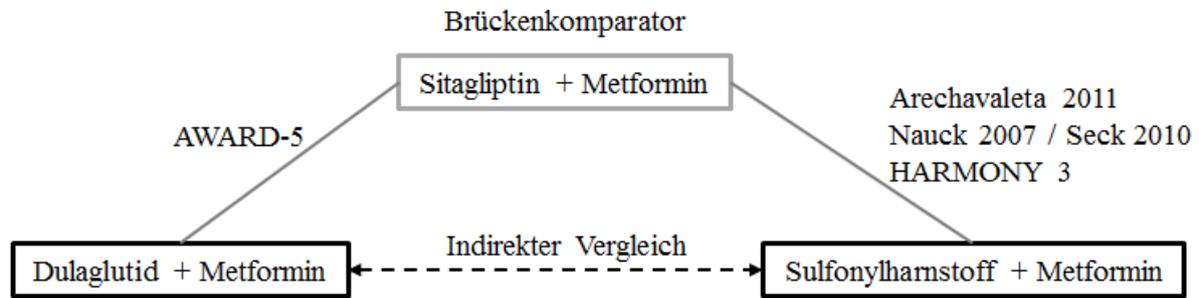
Indirekte Vergleiche mit dem Brückenkomparator Sitagliptin + Metformin

Abbildung 3: Datenlage des pU für den indirekten Vergleich über den Brückenkomparator Sitagliptin + Metformin in der Indikation Dulaglutid + Metformin (Fragestellung B)

Auf der Dulaglutid-Seite schließt der pU die Zulassungsstudie AWARD-5 zum Vergleich von Dulaglutid + Metformin mit Sitagliptin + Metformin ein. Die Studie ist prinzipiell für einen indirekten Vergleich gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie geeignet.

Auf der Komparatorseite identifiziert der pU 3 potenziell relevante Studien für den indirekten Vergleich (Arechavaleta 2011 [14], Nauck 2007 / Seck 2010 [15,16] und HARMONY 3 [4]). Diese vergleichen Glimpepid + Metformin mit Sitagliptin + Metformin (Arechavaleta 2011, HARMONY 3) bzw. Glipizid + Metformin mit Sitagliptin + Metformin (Nauck 2007 / Seck 2010). Die Studien entsprechen den Ein- und Ausschlusskriterien der Nutzenbewertung und sind somit prinzipiell für einen indirekten Vergleich gegenüber Dulaglutid geeignet. Dennoch ist ein indirekter Vergleich lediglich auf Basis der Studie HARMONY 3 für die vorliegende Nutzenbewertung geeignet.

Die indirekten Vergleiche mit den beiden Studien Arechavaleta 2011 und Nauck 2007 / Seck 2010 werden aus den im Folgenden genannten Gründen nicht für die vorliegende Nutzenbewertung herangezogen.

AWARD-5 und Arechavaleta 2011

Die Patientenpopulationen der beiden Studien sind nicht vergleichbar. Der HbA1c-Wert sollte gemäß Einschlusskriterien in der Studie AWARD-5 zwischen 7 und 9,5 % und in der Studie Arechavaleta 2011 zwischen 6,5 und 9,0 % liegen. Der pU legt in Modul 4 B zwar eine Sensitivitätsanalyse für die Studie AWARD-5 vor, mit dem Ziel die Patientenpopulation hinsichtlich des HbA1c-Wertes an die Population der Studie Arechavaleta 2011 anzugleichen. Dies ist jedoch nur für die Obergrenze des HbA1c-Wertes und nicht für die Untergrenze möglich. Daher bleiben relevante Unterschiede im mittleren HbA1c-Ausgangswert zwischen den Patientenpopulationen der betreffenden Behandlungsarme auch in der Sensitivitätsanalyse bestehen. Entsprechend lag der mittlere HbA1c-Ausgangswert in der Studie AWARD-5 mit 7,8 % oberhalb des Wertes in der Studie Arechavaleta 2011 (7,5 %).

Zudem legt der pU kein vollständiges Bild zu den Nebenwirkungen vor. Es fehlt in Modul 4 B eine Analyse des Endpunkts der symptomatischen Hypoglykämien. Diese sind in der Publikation Arechavaleta 2011 zwar nicht enthalten, der pU hätte diese jedoch aus der Nutzenbewertung von Sitagliptin (A13-02) entnehmen können [17], in der diese Studie eingeschlossen war. Darüber hinaus liegen auch keine Daten zu spezifischen unerwünschten Ereignissen, wie beispielsweise Übelkeit oder Erbrechen, vor, die im vorliegenden Fall bewertungsrelevant sind.

Darüber hinaus ist zu beachten, dass von der Studie AWARD-5 in diesen indirekten Vergleich lediglich die Ergebnisse der ersten 26 Wochen eingingen, um einen vergleichbaren Zeitraum zur 30 Wochen-Studie Arechavaleta 2011 abzudecken. Im Hinblick auf die in der Studie AWARD-5 erhobene Datenmenge über 104 Wochen bedeutet dies einen erheblichen Informationsverlust. Der indirekte Vergleich mit der Studie HARMONY 3, der für die Nutzenbewertung herangezogen wird, betrachtet hingegen eine Studiendauer von 104 Wochen (Zeitpunkt der Interimsanalyse der 156-Wochenstudie).

AWARD-5 und Nauck 2007 / Seck 2010

Auch hier legt der pU kein vollständiges Bild zu den Nebenwirkungen vor. Es fehlen in Modul 4 B Daten zu symptomatischen Hypoglykämien. Diese hätten ebenso aus der Nutzenbewertung zu Sitagliptin (A13-02) [17] entnommen werden können. Der indirekte Vergleich ist daher nicht geeignet, um Aussagen zum Zusatznutzen von Dulaglutid in der Zweifachkombination mit einem OAD abzuleiten.

Es ist weiterhin zu berücksichtigen, dass in diesem indirekten Vergleich Dulaglutid mit dem Sulfonylharnstoff Glipizid verglichen wird, der nicht der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA (Glimepirid oder Glibenclamid) entspricht. Auch wenn dieser indirekte Vergleich geeignet wäre, wäre somit eine Meta-Analyse mit den Ergebnissen aus dem indirekten Vergleich mit der Studie HARMONY 3, der in die Nutzenbewertung eingeschlossen wird, nicht sinnvoll.

Indirekter Vergleich mit dem Brückenkomparator Liraglutid + Metformin

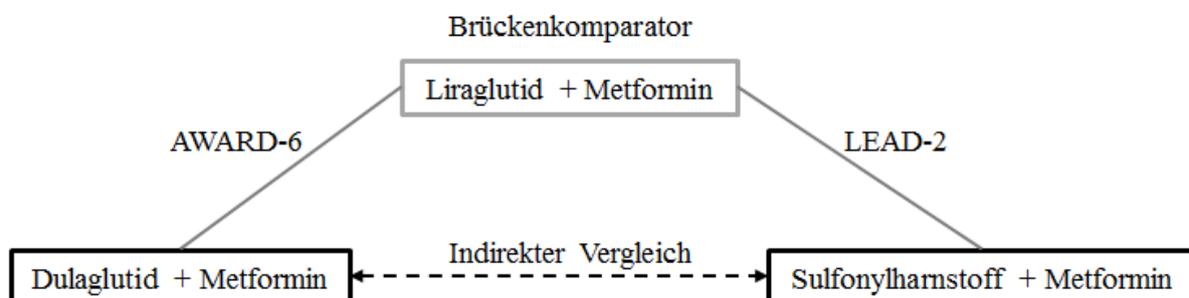


Abbildung 4: Datenlage des pU für den indirekten Vergleich über den Brückenkomparator Liraglutid + Metformin in der Indikation Dulaglutid + Metformin (Fragestellung B)

Auf der Dulaglutid-Seite schließt der pU die Zulassungsstudie AWARD-6 zum Vergleich von Dulaglutid + Metformin mit Liraglutid + Metformin ein. Die Studie ist prinzipiell für einen indirekten Vergleich gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie geeignet.

Auf der Komparatorseite identifiziert der pU die Studie LEAD-2 zum Vergleich von Glimperid + Metformin mit Liraglutid + Metformin [18,19]. Die Studie entspricht den Ein- und Ausschlusskriterien der Nutzenbewertung und ist somit prinzipiell für einen indirekten Vergleich gegenüber Dulaglutid geeignet. Dennoch ist ein indirekter Vergleich auf Basis dieser Studie und der Studie AWARD-6 aus den im Folgenden genannten Gründen nicht für die Ableitung eines Zusatznutzens geeignet.

AWARD-6 und LEAD-2

In der Studie LEAD-2 konnte die Metformindosis bis maximal 2000 mg/Tag titriert werden. Bei einer maximal zugelassenen Dosis von 3000 mg Metformin pro Tag [20] ist somit nicht gewährleistet, dass es sich bei den eingeschlossenen Patienten um die Zielpopulation der Patienten mit einer maximal tolerierbaren Metformindosis handelt.

Zudem weichen die mittleren HbA1c-Ausgangswerte der Studienpopulationen in den betreffenden Behandlungsarmen relevant voneinander ab (0,3 %) und die Veränderungen der HbA1c-Werte im Vergleich zu Studienbeginn in den beiden Brückenkomparatorarmen unterschieden sich ebenfalls deutlich (0,44 %). Daher ist die notwendige Ähnlichkeit zwischen den Studien nicht gegeben.

Zusammenfassung

In der vorliegenden Nutzenbewertung wird für die Fragestellung B nur der indirekte Vergleich mit den Studien AWARD-5 und HARMONY 3 herangezogen. Die weiteren vom pU eingeschlossenen indirekten Vergleiche sind nicht geeignet, um einen Zusatznutzen von Dulaglutid in der Zweifachkombination mit einem OAD gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie abzuleiten.

2.8.3.2.4 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Im Dossier wurden keine direkt vergleichenden RCTs zur Beschreibung des Zusatznutzens von Dulaglutid in der Fragestellung B Zweifachkombination mit einem OAD gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA herangezogen.

2.8.3.2.5 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

2.8.3.2.5.1 Studiendesign und Population

Die Angaben des pU zum Design und zu den Patientenpopulationen der in den indirekten Vergleich eingeschlossenen Studien befinden sich in Modul 4 B (Abschnitt 4.3.2.1.2) des Dossiers.

Der pU stellt das Studiendesign und die Patientencharakteristika der eingeschlossenen Studien umfassend und nachvollziehbar dar. Für die vorliegende Nutzenbewertung sind in Tabelle 8 nur diejenigen Charakteristika dargestellt, die für die Bewertung von Bedeutung sind. Ergänzend wurden Informationen zum Anteil der Therapie- bzw. Studienabbrecher aufgenommen.

Eine umfassende Beschreibung der in die vorliegende Nutzenbewertung eingeschlossenen Studien AWARD-5 und HARMONY 3 des indirekten Vergleichs findet sich in Abschnitt 2.4.1.2 der vorliegenden Bewertung.

Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Die Übertragbarkeit begründet der pU in Abschnitt 4.3.2.1.2 des Dossiers mit der Ähnlichkeit wichtiger demografischer und krankheitsspezifischer Charakteristika zwischen den Studienpopulationen und der Zielpopulation und hebt besonders die Charakteristika Alter, Gewicht und BMI hervor. Insgesamt gibt es keine Hinweise darauf, dass die Studienergebnisse der in die vorliegende Nutzenbewertung eingeschlossenen Studien nicht auf den deutschen Versorgungskontext zu übertragen sind.

2.8.3.2.5.2 Verzerrungspotenzial

Die Angaben des pU zum Verzerrungspotenzial auf Studienebene befinden sich in Modul 4 B (Abschnitt 4.3.2.1.2) und für die einzelnen Endpunkte in Modul 4 B (Abschnitte 4.3.2.1.3.1 bis 4.3.2.1.3.13, 4-F) des Dossiers. Detailinformation zu den eingeschlossenen Studien, die in die Bewertung des Verzerrungspotenzials eingehen, befindet sich in Modul 4 B (Anhang 4-E).

Der pU stuft das Verzerrungspotenzial der Studie AWARD-5 als niedrig ein. Bei der Studie AWARD-5 handelt es sich um eine „adaptive inferentially seamless phase 2/3“ Studie. Bei diesem Studiendesign werden Fragestellungen von Phase-II- und Phase-III-Studien im Rahmen einer einzigen zweistufigen Studie adressiert und Daten aus beiden Stadien (Stadium 1: Auswahl der Dosisgruppen, Stadium 2: Bewertung der Wirksamkeit) gemeinsam ausgewertet. Durch die ergebnisgesteuerte Auswahl der Daten in Stadium 1 besteht bei diesem Studiendesign grundsätzlich die Gefahr einer Verzerrung. Dieser Aspekt wird vom pU im Dossier nicht adressiert. Aufgrund der Tatsache, dass im vorliegenden Fall der Anteil der insgesamt randomisierten Patienten, die in Stadium 1 eingeschlossen wurden, gering ist (etwa 11 %) und vorliegende Auswertungen des (unkritischen) Stadiums 2 allein vergleichbare Ergebnisse zur kombinierten Auswertung der Daten aus Stadium 1 und 2 liefern, wird insgesamt der Einschätzung des pU gefolgt und von einem niedrigen Verzerrungspotenzial auf Studien- und Endpunktebene ausgegangen.

Die Studie HARMONY 3 stuft der pU aufgrund der ihm vorliegenden eingeschränkten Information aus einer Publikation / Registereintrag und der damit verbundenen Unklarheit bei der Einschätzung der ergebnisunabhängigen Berichterstattung als hoch verzerrt ein. Dieser Einschätzung wird nicht gefolgt. Die Bewertung der Studie HARMONY 3 im Rahmen der Nutzenbewertung von Albiglutid (A14-36) [5] ergab ein niedriges Verzerrungspotenzial.

Diese Einschätzung wird für die vorliegende Nutzenbewertung übernommen. Mit derselben Begründung einer unklaren ergebnisgesteuerten Berichterstattung stuft der pU das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene für alle betrachteten Endpunkte ebenfalls als hoch ein. Dieser Einschätzung wird nicht gefolgt und stattdessen die Einschätzung aus der Nutzenbewertung von Albiglutid (A14-36) [5] übernommen. Somit wird auch auf Endpunktebene das Verzerrungspotenzial als niedrig eingestuft. Eine Ausnahme bilden die Endpunkte schwere Hypoglykämien und symptomatische Hypoglykämien (Blutzucker <70 mg/dl), die aufgrund des Anwendungsregimes von Glimperid (relativ hohe fixe Anfangsdosis von 2 mg Glimperid; Therapieintensivierung in Form einer einmaligen Dosiserhöhung um gleich 2 Dosissschritte von 2 mg auf 4 mg) in der Studie als potenziell hoch verzerrt eingestuft werden [5].

2.8.3.2.5.3 Ergebnisse

Die Angaben des pU zu Studienergebnissen befinden sich in Modul 4 B (Abschnitt 4.3.2.1.3) des Dossiers.

Berücksichtigte Endpunkte

Wie in Abschnitt 2.8.3.2.2 beschrieben, wurden die vom pU in den indirekten Vergleich zwischen den Studien AWARD-5 und HARMONY 3 eingeschlossenen Endpunkte bezüglich ihrer Patientenrelevanz, Operationalisierung und Validität geprüft. Die Ergebnisse der Prüfung werden im Folgenden dargestellt. Dabei wird jeweils angegeben, ob ein Endpunkt beziehungsweise eine Operationalisierung in die vorliegende Nutzenbewertung eingeschlossen wird oder nicht. Endpunkte, zu denen nicht in beiden relevanten Studien Daten vorlagen, werden nicht näher kommentiert.

Mortalität

- Gesamtmortalität: eingeschlossen

Die Gesamtmortalität wurde in den Studien nicht als eigener Endpunkt erhoben, konnte dennoch ausgewertet werden, da die Todesfälle im Rahmen der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse dokumentiert wurden.

Morbidität

- Veränderung des HbA1c-Wertes zum Ausgangswert: nicht eingeschlossen
- Anteil Patienten mit einem HbA1c-Wert < 7 % und ≤ 6,5 % (bzw. < 6,5 %): nicht eingeschlossen

Der pU zieht verschiedene Auswertungen zum HbA1c-Wert (Veränderung zum Ausgangswert sowie Responderanalysen) für die Bewertung heran und leitet auch einen Zusatznutzen von Dulaglutid hinsichtlich dieses Endpunkts ab.

Mit Bezug auf verschiedene Studien [21-25] weist der pU darauf hin, dass eine Reduktion des HbA1c-Wertes mit einer signifikanten Reduktion diabetesassoziierter Risiken (z. B.

kardiovaskuläre Morbidität, Mortalität) verbunden ist. Der pU führt jedoch keine Validierung des HbA1c-Wertes als Surrogatendpunkt durch (siehe Abschnitt 2.8.3.2.9.4).

Dem pU wird dahin gehend gefolgt, dass der HbA1c-Wert zur Interpretation von Hypoglykämien im Studienverlauf eine wichtige Variable darstellt. Die vom pU vorgelegten Unterlagen sind jedoch nicht geeignet, um die Validität des HbA1c-Wertes als Surrogat für patientenrelevante Endpunkte zu belegen. Damit ein Surrogatendpunkt in der Nutzenbewertung berücksichtigt werden kann, ist aber eine adäquate Validierung erforderlich. Für die Nutzenbewertung wird dieser Endpunkt daher nicht herangezogen, sondern ausschließlich unterstützend zur Interpretation der Hypoglykämien verwendet (siehe Abschnitt 2.4.1.2).

- mikro- und makrovaskuläre Folgekomplikationen: eingeschlossen

Der pU legt für den indirekten Vergleich keine Daten zur Bewertung mikro- und makrovaskulärer Folgekomplikationen vor. Der Endpunkt ist jedoch relevant und wird daher in den Tabellen der vorliegenden Nutzenbewertung dargestellt.

- Veränderung des Körpergewichtes: nicht eingeschlossen, jedoch ergänzend dargestellt
- Veränderung des Bauchumfangs: nicht eingeschlossen

Der pU stuft Veränderung des Körpergewichtes und Bauchumfangs als patientenrelevante Endpunkte ein und argumentiert mit ihrer klinischen Relevanz. Diesem Vorgehen wird nicht gefolgt. Zur Einschätzung dieser Endpunkte siehe die Dossierbewertung zu Saxagliptin / Metformin (Auftrag A12-16) [26]. Die Ergebnisse zum Endpunkt Veränderung des Körpergewichtes werden jedoch ergänzend dargestellt.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Der pU legt für den indirekten Vergleich keine Daten zur Bewertung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität vor.

Nebenwirkungen

- Gesamtrate UE: nicht eingeschlossen, jedoch ergänzend dargestellt

Die Gesamtrate der UE wird nicht eingeschlossen, da in der Operationalisierung der Nebenwirkungen auch Ereignisse abgebildet sind, die nicht patientenrelevant sind. Die Gesamtrate der UE wird lediglich ergänzend dargestellt.

- Gesamtrate SUE: eingeschlossen
- Abbruch wegen UE: eingeschlossen

Hypoglykämien

- schwere Hypoglykämien: eingeschlossen
- bestätigte symptomatische Hypoglykämien (Blutzucker \leq 70 mg/dl): eingeschlossen
- asymptomatische Hypoglykämien (Blutzucker \leq 70 mg/dl): nicht eingeschlossen

Dem Vorgehen des pU wird nur in Teilen gefolgt. Zum einen sind hypoglykämische Ereignisse, die allein auf einer Schilderung der Symptome durch den Patienten ohne eine bestätigte erniedrigte Blutzuckermessung beruhen, nicht ausreichend valide. Zum anderen entbehren nicht symptomatische Blutzuckerabweichungen den Aspekt der Patientenrelevanz.

Abweichend vom Vorgehen des pU werden daher nur Operationalisierungen der Hypoglykämien in die vorliegende Bewertung eingeschlossen, die beide Kriterien berücksichtigen: Symptomatik und Bestätigung durch Messung des Blutzuckerwertes.

Hinsichtlich der bestätigten symptomatischen Hypoglykämien betrachtet der pU Auswertungen mit einem Blutzuckergrenzwert von ≤ 70 mg/dl. Eine Analyse der Hypoglykämien mit einem niedrigeren Blutzuckerswellenwert (≤ 54 mg/dl) besäßen eine höhere Validität, die entsprechenden Ergebnisse für den Sitagliptin- und Glimperidarm der Studie HARMONY 3 sind jedoch nicht publiziert.

Die Operationalisierung der schweren Hypoglykämien basiert in beiden Studien auf dem Kriterium der Fremdhilfe. Fremdhilfe allein ist jedoch kein hinreichend sicheres Kriterium für schwere Hypoglykämien, da diese beispielsweise auch durch das Anreichen von oralen Kohlenhydraten gegeben wäre. Durch diese Operationalisierung ist nicht sichergestellt, dass ausschließlich schwere Hypoglykämien erfasst werden. Da aber in den beiden relevanten Studienarmen in dem vorliegenden Auswertungszeitraum keine Ereignisse auftraten, bleibt dies ohne Konsequenzen für die Bewertung.

Weitere Nebenwirkungen:

Der pU stellt in Modul 4 B des Dossiers weitere spezifische Nebenwirkungen dar. Dies sind:

- den Gastrointestinaltrakt betreffende Ereignisse
 - Übelkeit (PT): eingeschlossen
 - Diarrhö (PT): eingeschlossen
- den Pankreas betreffende Ereignisse (bestätigte Pankreatitis): eingeschlossen
- die Schilddrüse betreffende Ereignisse: nicht eingeschlossen

Spezifische UE werden auf Basis der Häufigkeit der UE und der Unterschiede zwischen den relevanten Studienarmen, sowie unter Berücksichtigung der Patientenrelevanz, ausgewählt. Für die Studie AWARD-5 wird diesem Vorgehen gefolgt, da die entsprechenden Angaben zu Verfügung stehen. In Anhang A der vorliegenden Nutzenbewertung sind UE dargestellt, die in einer Häufigkeit ≥ 5 % in einer der beiden Behandlungsgruppen auftraten, sowie SUE und Abbrüche wegen UE mit einer Häufigkeit ≥ 1 % in einer Behandlungsgruppe.

Für die Studie HARMONY 3 liegen Angaben zu UE sortiert nach ihrer Häufigkeit im Albiglutidarm (Häufigkeit > 7 %) vor. Dieser ist für die vorliegende Nutzenbewertung nicht relevant. Es ist daher denkbar, dass UE, die in einem der anderen Studienarme häufiger

auftraten, nicht berücksichtigt werden. Für die UE, zu denen Daten vorliegen, zeigen sich keine relevanten Unterschiede zwischen dem Sitagliptin- und Glimepiridarm. Für die in der Studie AWARD-5 identifizierten UE liegen auch für die Studie HARMONY 3 Ergebnisse vor.

Zusätzlich wurden spezifische Nebenwirkungen des zu bewertenden Arzneimittels / der zweckmäßigen Vergleichstherapie bzw. für die Erkrankung relevante Nebenwirkungen berücksichtigt.

Folgende spezifische UE wurden zusätzlich zu den vom pU für den indirekten Vergleich zwischen AWARD-5 und HARMONY 3 eingeschlossenen Endpunkten für die vorliegende Dossierbewertung als relevant betrachtet und in die Bewertung eingeschlossen:

- Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC)
 - Erbrechen (PT)
- Reaktionen an der Injektionsstelle (HLT)

Da es sich bei Dulaglutid um ein Medikament handelt, das subkutan injiziert wird, werden Reaktionen an der Injektionsstelle als weitere spezifische Nebenwirkung in die Bewertung eingeschlossen. Der vom pU berücksichtigte Endpunkt „die Schilddrüse betreffende Ereignisse“ wurde gemäß dem beschriebenen Vorgehen nicht als ein für die Bewertung patientenrelevantes spezifisches UE identifiziert.

Kommentare zu Ergebnissen

In der Studie AWARD-5 führte eine persistierende Hyperglykämie, definiert über das Nichterreichen prädefinierter Blutzuckergrenzwerte, zum Abbruch der Studie. Eine Notfallmedikation war in diesen Fällen nicht vorgesehen.

In der Studie HARMONY 3 führte eine Hyperglykämie nicht per se zum Abbruch der Studie, sondern zum Einsatz einer Notfallmedikation. Hypoglykämien wurden in dieser Studie nur bis zum Einsatz einer Notfallmedikation erfasst. Generell sind jedoch alle Ereignisse vor, unter und nach Notfallmedikation von Interesse. Für die übrigen Endpunkte liegen Auswertungen teils sowohl für den Zeitraum bis zur Notfallmedikation als auch den Gesamtzeitraum, teils nur für den Gesamtzeitraum vor. Für die Endpunkte, bei denen in der Studie HARMONY 3 Auswertungen für beide Zeiträume vorliegen, werden für die Nutzenbewertung von Dulaglutid die Ergebnisse bis zur Notfallmedikation herangezogen. Hieraus ergeben sich jedoch keine Konsequenzen für die Nutzenbewertung, da sich die Ergebnisse zu den 2 Zeitpunkten für die beiden betroffenen Endpunkte, Diarrhö und Übelkeit, nur unwesentlich unterscheiden (siehe Abschnitt 2.4.1.2).

Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

Der pU legt für den indirekten Vergleich keine Daten zu Effektmodifikatoren vor.

2.8.3.2.6 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – nicht randomisierte vergleichende Studien

Im Dossier des pU wurden keine nicht randomisierten vergleichenden Studien zur Beschreibung des Zusatznutzens von Dulaglutid in der Zweifachkombination mit einem OAD herangezogen.

2.8.3.2.7 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – weitere Untersuchungen

Im Dossier des pU wurden keine weiteren Untersuchungen zur Beschreibung des Zusatznutzens von Dulaglutid in der Zweifachkombination mit einem OAD herangezogen.

2.8.3.2.8 Kommentar zur abschließenden Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens

2.8.3.2.8.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise

Die Angaben des pU zur Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise befinden sich in Modul 4 B (Abschnitt 4.4.1) des Dossiers.

Der pU verweist auf die Evidenzstufe Ib der von ihm eingeschlossenen Studien AWARD-5, AWARD-6, Arechavaleta 2011, Nauck 2007 / Seck 2010, HARMONY 3 und LEAD-2. Dabei weist er darauf hin, dass die Evidenz eines indirekten Vergleichs niedriger einzustufen ist als ein direkter Vergleich innerhalb von RCT.

Der pU merkt zudem an, dass die Qualität der Studien anhand des CONSORT-Statements und der Cochrane-Kriterien zur Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse überprüft wurde. Die Methodik der Studien entspreche insgesamt den internationalen Standards der Good Clinical Practice. Aus Sicht des pU sind daher grundsätzlich Belege für einen Zusatznutzen ableitbar.

Der pU weist auf das niedrige Verzerrungspotenzial auf Studienebene für die Studie AWARD-5 und das für alle übrigen Studien hohe Verzerrungspotenzial hin. Neben der Studie AWARD-5 sieht der pU jedoch auch für die Studie AWARD-6 eine hohe Ergebnissicherheit als gegeben an, da in der Studie AWARD-6 aus seiner Sicht keine weiteren Aspekte identifiziert wurden, die die Ergebnissicherheit herabsetzen. Auf Endpunktebene geht der pU bei den Studien AWARD-5 und AWARD-6 für alle in den indirekten Vergleich eingeschlossenen Endpunkte von einem niedrigen Verzerrungspotenzial aus. Das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene für die 4 Vergleichsstudien bewertet er als hoch.

Abweichend vom pU werden in der vorliegenden Nutzenbewertung die indirekten Vergleiche mit den Studien Arechavaleta 2011, Nauck 2007 / Seck 2010, AWARD-6 und LEAD-2 nicht betrachtet (siehe Abschnitt 2.8.3.2.3.2). Daher werden die Angaben des pU zu diesen Studien hier nicht weiter kommentiert.

Der Aussage des pU, dass die eingeschlossenen Studien die Evidenzstufe 1b besitzen, wird zugestimmt. Abweichend vom pU wird für die Studie HARMONY 3 in Anlehnung an die Nutzenbewertung zu Albiglutid (A14-36) [5] das Verzerrungspotenzial sowohl auf Studien- als auch auf Endpunktebene (mit Ausnahme der Hypoglykämie-Endpunkte) als niedrig bewertet (siehe Abschnitt 2.4.2.2). Da es sich um einen adjustierten indirekten Vergleich mit nur 2 Studien handelt und kein weiterer direkter Vergleich vorliegt, können auch bei den Endpunkten, deren Verzerrungspotenzial als niedrig bewertet wurde, maximal Anhaltspunkte abgeleitet werden.

2.8.3.2.8.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß / Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

Die Angaben des pU zum Zusatznutzen, einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß, und zu Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, befinden sich in Modul 4 B (Abschnitte 4.4.2, 4.4.3) des Dossiers.

Der pU beansprucht insgesamt einen Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen für die Kombination Dulaglutid + Metformin gegenüber Glimепirid + Metformin. Dies begründet er mit den Vorteilen von Dulaglutid + Metformin hinsichtlich der Reduktion des HbA1c-Wertes, der Reduktion des Körpergewichts und dem Auftreten von Hypoglykämien. Als nachteilige Effekte sieht der pU ein höheres Schadenspotenzial von Dulaglutid + Metformin hinsichtlich gastrointestinaler unerwünschter Ereignisse. Er weist jedoch darauf hin, dass die klinische Relevanz dieser Ereignisse gering ist, da die Symptome in der Regel leicht oder mittelschwer waren.

In die Bewertung des pU gehen dabei je nach Vergleich und Studiendauer unterschiedliche Zeiträume ein. Die Aussagen des pU zum Zusatznutzen in diesem Abschnitt beziehen sich sämtlich auf beide von ihm betrachteten Dulaglutid-Dosierungen (0,75 und 1,5 mg). Zudem beruhen seine Aussagen auf Studien mit Dulaglutid + Metformin, während die Fragestellung B (Zweifachtherapie mit einem OAD) auch Kombinationen mit weiteren OAD (beispielsweise Sulfonylharnstoffe) umfasst.

Abweichend vom pU wird für die vorliegende Nutzenbewertung nur der indirekte Vergleich zwischen den Studien AWARD-5 und HARMONY 3 herangezogen. Die 0,75 mg-Dosierung wird nicht betrachtet, da sie laut Zulassung nur für möglicherweise gefährdete Patienten angezeigt ist und aus den vorliegenden Unterlagen nicht hervorgeht, dass dies auf die in diesen Vergleich eingeschlossenen Populationen zutrifft.

Die Abwägung zum Zusatznutzen von Dulaglutid erfolgt unter Berücksichtigung eines Vorteils hinsichtlich des Auftretens von symptomatischen Hypoglykämien und eines Nachteils von Dulaglutid in Bezug auf die gastrointestinalen Ereignisse Übelkeit, Diarrhö und Erbrechen. Da es sich um Ergebnisse aus einem indirekten Vergleich mit nur 2 Studien handelt, kann für alle dargestellten Endpunkte maximal ein Anhaltspunkt abgeleitet werden.

Abweichend vom pU ergibt sich somit kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen, aber auch kein geringerer Nutzen. Der Zusatznutzen ist daher nicht belegt.

Da der pU nur Daten zur Kombination von Dulaglutid mit Metformin vorlegt, gibt es keinen Beleg für einen Zusatznutzen von Dulaglutid in der Kombination mit einem anderen OAD als Metformin.

Die erzielte Bewertung zum Ausmaß und zur Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens ist Abschnitt 2.4.3 zu entnehmen.

2.8.3.2.9 Kommentar zur Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte

2.8.3.2.9.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

Die Angaben des pU zur Begründung der Vorlage indirekter Vergleiche befinden sich in Modul 4 B (Abschnitt 4.5.1) des Dossiers.

Der pU begründet die Vorlage indirekter Vergleiche für die Fragestellung B mit dem Fehlen direkt vergleichender Studien von Dulaglutid mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Dem wird gefolgt.

2.8.3.2.9.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen

Im Dossier wurden für die Fragestellung B keine nicht randomisierten vergleichenden Studien und weiteren Untersuchungen zur Beschreibung des Zusatznutzens von Dulaglutid in der Zweifachkombination mit einem OAD herangezogen.

2.8.3.2.9.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen

Im Dossier wurde nicht beschrieben, dass valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen können.

2.8.3.2.9.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

Der pU präsentiert im Rahmen der Nutzenbewertung Ergebnisse zum Surrogatendpunkt HbA1c-Wert und leitet auch Aussagen zum Zusatznutzen auf Basis dieses Endpunkts ab.

In Modul 4 B (Abschnitt 4.5.4) begründet der pU die Eignung des HbA1c-Wertes als Endpunkt zum Nachweis der glykämischen Kontrolle, da ein niedriger HbA1c-Wert das Risiko für mikrovaskuläre Komplikationen reduziere. Er bezieht sich bei der Begründung der Relevanz dieses Endpunkts unter anderem auf Leitlinien der EMA als auch die Nationale VersorgungsLeitlinie zur Therapie des Typ-2-Diabetes [11,27]. Der pU führt jedoch keine Surrogatvalidierung durch.

Der Einschätzung des pU wird nicht gefolgt, sodass der HbA1c-Wert nicht als eigener relevanter Endpunkt, sondern ausschließlich zur Beurteilung der Hypoglykämien herangezogen wird. Damit ein Surrogatendpunkt in der Nutzenbewertung berücksichtigt werden kann, ist in der Regel eine adäquate Validierung erforderlich. Für die Validierung ist eine hohe Korrelation zwischen den Effekten einer Intervention auf das Surrogat und den patientenrelevanten Endpunkt, den das Surrogat ersetzen soll, nachzuweisen. Relevante Validierungsstudien wurden vom pU jedoch nicht vorgelegt.

2.8.4 Kommentar zur Fragestellung C: Dulaglutid in der Dreifachkombinationstherapie mit 2 OAD

2.8.4.1 Kommentar zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Modul 3 C, Abschnitt 3.1)

Die Angaben des pU zur zweckmäßigen Vergleichstherapie befinden sich in Modul 3 C (Abschnitt 3.1) des Dossiers.

Angaben zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Der pU benennt Metformin + Humaninsulin (ggf. nur mit Humaninsulin wenn Metformin gemäß Fachinformation unverträglich oder nicht ausreichend wirksam ist) als zweckmäßige Vergleichstherapie. Damit folgt der pU der Festlegung des G-BA. Allerdings weist der pU darauf hin, dass in der von ihm für den indirekten Vergleich eingeschlossenen Studie (Janka 2005) Humaninsulin in Form von Premixed-Insulin 30/70 (30 % Normalinsulin / 70 % NPH-Insulin) eingesetzt wurde, weshalb er Premixed-Insulin 30/70 als zweckmäßige Vergleichstherapie in Modul 4 C aufführt.

Die vorliegende Nutzenbewertung wird gegenüber der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie durchgeführt.

2.8.4.2 Kommentar zur Darstellung von Nutzen und Zusatznutzen (Modul 4 C)

2.8.4.2.1 Fragestellung / Einschlusskriterien

Die Angaben des pU zur Fragestellung und zu Einschlusskriterien für die Studienausswahl befinden sich in Modul 4 C (Abschnitte 4.2.1, 4.2.2) des Dossiers.

Die Fragestellung des pU ist es, den Zusatznutzen von Dulaglutid in der Dreifachkombinationstherapie mit 2 OAD für erwachsene Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 und unzureichender Blutzuckereinstellung durch Diät und Bewegung darzustellen. Zur Intervention der Fragestellung C finden sich in Modul 4 C jedoch diskrepante Angaben, da der pU an anderer Stelle seine Fragestellung als Vergleich von Dulaglutid + Metformin + Glimperid mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie beschreibt.

Der Vergleich soll gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Metformin + Humaninsulin (ggf. nur mit Humaninsulin wenn Metformin gemäß Fachinformation unverträglich oder nicht ausreichend wirksam ist) durchgeführt werden.

Der pU nimmt die Bewertung auf der Grundlage von in der Indikation Diabetes mellitus Typ 2 patientenrelevanten Endpunkten und randomisierter kontrollierter Studien mit einer Minstdauer von 24 Wochen vor.

Der Fragestellung des pU wird mit folgenden Einschränkungen gefolgt.

Intervention

Dulaglutid-Dosierung

Gemäß den Angaben in der Fachinformation beträgt die empfohlene Dosis in der Kombinationstherapie 1,5 mg einmal wöchentlich. Eine Anfangsdosis von 0,75 mg einmal wöchentlich kann bei möglicherweise gefährdeten Personen, wie Patienten ab 75 Jahren, in Betracht gezogen werden [13].

In der vorliegenden Nutzenbewertung wird nur die 1,5 mg Dulaglutid-Dosierung betrachtet. Zur Begründung siehe Abschnitt 2.8.3.2.1.

Kombinationspartner von Dulaglutid

Die Angaben des pU zu Kombinationspartnern von Dulaglutid sind für die Fragestellung C inkonsistent. An einer Stelle in Modul 4 C benennt der pU Dulaglutid + 2 OAD als Intervention, an einer anderen Stelle schränkt der pU die Intervention auf Dulaglutid + Metformin + Glimepirid ein. Im letzteren Fall ist nur ein Teil der Fragestellung C – Kombination mit 2 OAD – abgedeckt, da auch Kombinationen mit anderen OAD möglich sind.

In der vorliegenden Nutzenbewertung werden auch Kombinationen mit anderen OAD als Metformin oder Glimepirid berücksichtigt.

Endpunkte

Die Bewertung des pU erfolgte anhand patientenrelevanter Endpunkte der Kategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Sicherheit. Der pU nennt aus diesen Kategorien eine Reihe von Endpunkten, die aus seiner Sicht patientenrelevant sind. Für einige der genannten Endpunkte ergibt sich die Patientenrelevanz allerdings nicht unmittelbar. Da für die Bewertung des Zusatznutzens von Dulaglutid in der Dreifachkombinationstherapie mit 2 OAD jedoch keine relevanten Daten vorliegen (zur Begründung siehe Abschnitt 2.5.1), erfolgt keine weitere Kommentierung hierzu.

2.8.4.2.2 Methodik zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise sowie zur Informationssynthese und -analyse

Die Angaben des pU zur Methodik für die Bewertung der Aussagekraft der Nachweise sowie für die Informationssynthese und -analyse befinden sich in Modul 4 C (Abschnitte 4.2.4, 4.2.5) des Dossiers.

Da für die Bewertung des Zusatznutzens von Dulaglutid in der Dreifachkombinationstherapie mit 2 OAD keine relevanten Daten vorliegen (zur Begründung siehe Abschnitt 2.5.1), wird die Methodik zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise sowie zur Informationssynthese und -analyse nicht kommentiert.

2.8.4.2.3 Methodik und Ergebnisse der Informationsbeschaffung

Die Kommentierung der Methodik und der Ergebnisse der Informationsbeschaffung wird nachfolgend in 2 Themenbereiche aufgeteilt:

- Informationsbeschaffung
- Studienpool

2.8.4.2.3.1 Informationsbeschaffung

Die Angaben des pU zur Informationsbeschaffung befinden sich in Modul 4 C (Abschnitte 4.2.3, 4.3.1.1, 4.3.2.1.1, 4.3.2.2.1, 4.3.2.3.1 Anhang 4-A bis 4-D) des Dossiers.

Direkter Vergleich auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

Studienliste des pU

Es gibt keinen Hinweis, dass die Studienliste des pU unvollständig ist.

Bibliografische Recherche

Der pU führt die geforderte Recherche in bibliografischen Datenbanken zum direkten Vergleich auf Basis von RCTs durch.

Die Recherche des pU ist geeignet, die Vollständigkeit des Suchergebnisses sicherzustellen.

Suche in Studienregistern

Der pU führt die geforderte Suche in Studienregistern zum direkten Vergleich auf Basis von RCTs durch.

Die Suche des pU ist geeignet, die Vollständigkeit des Suchergebnisses sicherzustellen.

Zusammenfassung

Die Informationsbeschaffung des pU zum direkten Vergleich auf Basis von RCTs ist geeignet, die Vollständigkeit der Suchergebnisse sicherzustellen.

Dennoch wurde zur Überprüfung der Vollständigkeit des angegebenen Studienpools eine Suche in den Studienregistern ClinicalTrials.gov, ICTRP Search Portal, EU Clinical Trials Register und PharmNet.Bund – Klinische Prüfungen durchgeführt.

Dabei wurden keine zusätzlichen relevanten Studien von Dulaglutid in der Dreifachkombinationstherapie mit 2 OAD gegenüber der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie identifiziert.

Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

Der pU hat für das zu bewertende Arzneimittel gemeinsame Recherchen für den direkten und indirekten Vergleich auf Basis von RCTs durchgeführt. Die Überprüfung ist bereits im

Abschnitt zum direkten Vergleich auf Basis von RCTs beschrieben. Die nachfolgenden Kommentare beziehen sich auf die Informationsbeschaffung für Studien mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Studienliste des pU

Es gibt keinen Hinweis, dass die Studienliste des pU unvollständig ist.

Bibliografische Recherche

Zur Identifizierung relevanter Studien für einen indirekten Vergleich auf Basis von RCTs hat der pU eine separate bibliografische Recherche zu verschiedenen Vergleichsinterventionen durchgeführt.

Die Recherche des pU ist geeignet, die Vollständigkeit des Suchergebnisses sicherzustellen.

Suche in Studienregistern

Zur Identifizierung relevanter Studien für einen indirekten Vergleich auf Basis von RCTs hat der pU eine separate Suche in Studienregistern zu Insulin glargin (Brückenkomparator) durchgeführt.

Die Suche des pU ist geeignet, die Vollständigkeit des Suchergebnisses sicherzustellen.

Zusammenfassung

Die Informationsbeschaffung des pU zum indirekten Vergleich auf Basis von RCTs ist geeignet, die Vollständigkeit der Suchergebnisse sicherzustellen.

Auf eine Überprüfung der Vollständigkeit des vom pU vorgelegten Studienpools zu Insulin glargin wurde verzichtet, da insgesamt keine für den indirekten Vergleich geeigneten Studien vorlagen und dadurch der indirekte Vergleich für die Bewertung des Zusatznutzens von Dulaglutid in der Dreifachkombinationstherapie mit 2 OAD gegenüber der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie insgesamt nicht verwertbar ist (siehe Abschnitt 2.5.1).

2.8.4.2.3.2 Studienpool

Die Angaben des pU zum Studienpool befinden sich in Modul 4 C (Abschnitte 4.3.1.1, 4.3.2.1.1) des Dossiers.

Da keine direkt vergleichende Studie für die Darstellung des Zusatznutzens von Dulaglutid in der Dreifachkombinationstherapie mit 2 OAD im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Metformin + Humaninsulin) zur Verfügung steht, zieht der pU einen adjustierten indirekten Vergleich über den Brückenkomparator Insulin glargin + Metformin + Glimperid für die Bewertung heran.

Für den indirekten Vergleich schließt der pU die beiden Studien AWARD-2 und LAPTOP in seinen Studienpool ein.

Bei der Studie AWARD-2 handelt es sich um eine direkt vergleichende randomisierte Zulassungsstudie mit Dulaglutid (Dosierungen: 0,75 mg / 1,5 mg) jeweils in der Kombination mit Metformin und Glimepirid gegenüber Insulin glargin in der Kombination mit Metformin und Glimepirid.

In der Studie LAPTOP wurde Humaninsulin als Monotherapie in Form von Premixed-Insulin (30 % Normalinsulin / 70 % NPH-Insulin) mit einer Kombination von Insulin glargin + Metformin + Glimepirid verglichen. Da dies eine nicht vom pU gesponserte Studie ist, legt der pU nur Informationen aus einer Publikation zu dieser Studie [10] sowie den entsprechenden Studienregistereinträgen vor [28].

Die beiden vorgelegten Studien sind aus den in Abschnitt 2.5.1 beschriebenen Gründen nicht für die Bewertung des Zusatznutzens geeignet.

2.8.4.2.4 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Im Dossier des pU wurden keine direkten Vergleiche randomisierter kontrollierter Studien zur Beschreibung des Zusatznutzens von Dulaglutid in der Dreifachkombinationstherapie mit 2 OAD gegenüber der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie herangezogen.

2.8.4.2.5 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

Es liegen keine geeigneten Studien für indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien zur Bestimmung des Zusatznutzens von Dulaglutid in der Dreifachkombinationstherapie mit 2 OAD gegenüber der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie vor. Die Ausführungen des pU zu den Studienergebnissen werden daher nicht weiter kommentiert.

2.8.4.2.6 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – nicht randomisierte vergleichende Studien

Im Dossier des pU wurden keine nicht randomisierten vergleichenden Studien zur Beschreibung des Zusatznutzens von Dulaglutid in der Dreifachkombinationstherapie mit 2 OAD herangezogen.

2.8.4.2.7 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – weitere Untersuchungen

Im Dossier des pU wurden keine weiteren Untersuchungen zur Beschreibung des Zusatznutzens von Dulaglutid in der Dreifachkombinationstherapie mit 2 OAD herangezogen.

2.8.4.2.8 Kommentar zur abschließenden Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens

2.8.4.2.8.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise

Der pU bezieht sich in seinen Ausführungen zur Aussagekraft der Nachweise in Modul 4 C auf die von ihm eingeschlossenen Studien. Die vorgelegten Daten sind jedoch für die Bewertung des Zusatznutzens nicht relevant (siehe Abschnitt 2.5.1) und werden daher nicht weiter kommentiert.

2.8.4.2.8.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß / Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

Die Angaben des pU zum Zusatznutzen, einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß, und zu Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, befinden sich in Modul 4 C (Abschnitte 4.4.2, 4.4.3) des Dossiers.

Die Bewertung des pU zum Zusatznutzen von Dulaglutid in der Dreifachkombinationstherapie mit 2 OAD basiert auf Ergebnissen eines adjustierten indirekten Vergleichs der Studien AWARD-2 und LAPTOP, bei dem Dulaglutid in der Dreifachkombinationstherapie mit Metformin und Glimperid mit einer Premixed-Insulin Monotherapie über den Brückenkombinator Insulin glargin in Kombination mit Metformin und Glimperid verglichen wurde. Der pU leitet daraus einen Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen ab.

Die Einschätzung des pU wird insgesamt nicht geteilt, da aus den zuvor genannten Gründen keine Daten vorgelegt wurden, die zur Beantwortung der relevanten Fragestellung geeignet sind. Nähere Ausführungen dazu sind dem Abschnitt 2.5.1 zu entnehmen.

Die anhand dieser Konsequenzen erzielte Bewertung zum Ausmaß und zur Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Dulaglutid in der Dreifachkombinationstherapie mit 2 OAD ist dem Abschnitt 2.5.3 zu entnehmen.

2.8.4.2.9 Kommentar zur Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte

2.8.4.2.9.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

Die Angaben des pU zur Begründung der Vorlage indirekter Vergleiche befinden sich in Modul 4 C (Abschnitt 4.5.1) des Dossiers.

Der pU begründet die Vorlage eines indirekten Vergleichs für die Fragestellung C mit dem Fehlen direkt vergleichender Studien von Dulaglutid in der Dreifachkombinationstherapie mit 2 OAD mit gegenüber der vom G-BA bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie. Der Argumentation des pU wird gefolgt. Der indirekte Vergleich gegenüber der jeweiligen zweckmäßigen Vergleichstherapie ist jedoch aus den zuvor genannten Gründen nicht

geeignet, um die Fragestellung der vorliegenden Nutzenbewertung zu beantworten (zur ausführlichen Argumentation siehe Abschnitt 2.5.1).

2.8.4.2.9.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen

Im Dossier wurden keine nicht randomisierten vergleichenden Studien und weiteren Untersuchungen zur Beschreibung des Zusatznutzens von Dulaglutid in der Dreifachkombinationstherapie mit 2 OAD gegenüber der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie herangezogen.

2.8.4.2.9.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen

Im Dossier wurde nicht beschrieben, dass valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen können.

2.8.4.2.9.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

Da keine relevanten Studien von Dulaglutid in der Dreifachkombinationstherapie mit 2 OAD gegenüber der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie eingeschlossen wurden, wird auch die Verwendung von Surrogatendpunkten im Dossier des pU nicht weiter kommentiert.

2.8.5 Kommentar zur Fragestellung D: Dulaglutid in Kombination mit Insulin mit oder ohne OAD

2.8.5.1 Kommentar zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Modul 3 D, Abschnitt 3.1)

Die Angaben des pU zur zweckmäßigen Vergleichstherapie befinden sich in Modul 3 D (Abschnitt 3.1) des Dossiers.

Angaben zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Der pU benennt Metformin + Humaninsulin als zweckmäßige Vergleichstherapie mit dem Hinweis, dass eine Therapie nur mit Humaninsulin erfolgen soll, wenn Metformin gemäß Fachinformation unverträglich oder nicht ausreichend wirksam ist. Damit folgt der pU zunächst der Festlegung des G-BA. Dabei weist der pU darauf hin, die Bewertung des Zusatznutzens auf Basis der Zulassungsstudie AWARD-4 vorzunehmen, in der Dulaglutid und Insulin glargin (jeweils in Kombination mit Insulin lispro) miteinander verglichen werden.

In seiner Fragestellung macht der pU jedoch inkonsistente Angaben zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. So bezeichnet er die Vergleichstherapie einerseits als Insulin mit oder ohne Metformin (Abschnitt 4.2.2 in Modul 4 D) und andererseits als Kombinationsbehandlung mit Insulin glargin und Insulin lispro mit oder ohne Metformin (tabellarische Übersicht über die Ein- und Ausschlusskriterien in Abschnitt 4.2.2 des Moduls 4 D). Die Recherche des pU schließt auch Studien mit Humaninsulin ein. Aufgrund der inkonsistenten Angaben ist zunächst unklar, ob er relevante Studien mit Humaninsulin oder anderen Insulinanaloga bei der Studienselktion ausgeschlossen hat. Eine Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools ergab jedoch keine zusätzlichen für die Fragestellung D der vorliegenden Nutzenbewertung relevanten Studien. Daher bleibt diese Inkonsistenz ohne Konsequenz für die vorliegende Nutzenbewertung.

Weiterhin sieht der pU Insulin glargin und Insulin lispro als gleichwertig zu dem als zweckmäßige Vergleichstherapie genannten Humaninsulin an. Dies begründet der pU damit, dass die Insulinanaloga in der Versorgungsrealität etablierte Wirkstoffe sind, zudem verweist er auf die klinische Studie ORIGIN [29], verschiedene Nutzenbewertungen des IQWiG [30,31] sowie einen Beschluss des G-BA [32].

Wegen fehlender Daten zu mikro- und makrovaskulären Endpunkten kann nicht von einer generellen Übertragbarkeit der Ergebnisse von Studien mit Insulinanaloga auf Humaninsulin ausgegangen werden. Für andere Endpunkte kann auf Basis der vorliegenden IQWiG-Bewertungen jedoch eine Übertragbarkeit angenommen werden [31,33]. Studien zum Vergleich mit Insulinanaloga, die nicht auf mikro- oder makrovaskuläre Folgekomplikationen ausgerichtet sind, können daher für die vorliegende Bewertung herangezogen werden.

Die vorliegende Bewertung erfolgt gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA.

2.8.5.2 Kommentar zur Darstellung von Nutzen und Zusatznutzen (Modul 4 D)

2.8.5.2.1 Fragestellung / Einschlusskriterien

Die Angaben des pU zur Fragestellung und zu den Einschlusskriterien für die Studiaauswahl befinden sich in Modul 4 D (Abschnitte 4.2.1, 4.2.2) des Dossiers.

Die Fragestellung des pU ist es, den Zusatznutzen von Dulaglutid bei erwachsenen Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 in der Kombinationstherapie mit Insulin, mit oder ohne OAD darzustellen, wenn dieses zusammen mit Diät und Bewegung den Blutzucker nicht ausreichend kontrolliert.

Die Bewertung soll anhand patientenrelevanter Endpunkte und auf Basis randomisierter kontrollierter Studien mit einer Mindestdauer von 24 Wochen erfolgen.

Der Fragestellung des pU wird mit folgenden Einschränkungen gefolgt.

Intervention

Dulaglutid-Dosierung

Abweichend vom pU, der für Dulaglutid 2 Dosierungen (0,75 und 1,5 mg/Woche) in seine Bewertung einschließt, wird für die In der vorliegenden Nutzenbewertung wird nur die 1,5 mg Dulaglutid-Dosierung betrachtet. Zur Begründung siehe Abschnitt 2.8.3.2.1.

Kombinationspartner von Dulaglutid

Der pU schränkt die Fragestellung D auf die Kombination von Dulaglutid mit Insulin lispro mit oder ohne Metformin ein. Er deckt somit nur einen Teil der Fragestellung D – Kombination mit Insulin mit oder ohne OAD – ab. Es wären auch Kombinationen mit einem langwirksamen Insulin, sowohl mit als auch ohne OAD möglich.

In der vorliegenden Nutzenbewertung werden abweichend vom pU auch Kombinationen von Dulaglutid mit einem langwirksamen Insulin, mit oder ohne OAD, berücksichtigt. Dies bleibt jedoch insgesamt ohne Konsequenz, da sich aus der Studienliste des pU keine weiteren Studien identifizieren lassen, die der umfassenden Fragestellung D zuzuordnen wären.

Vergleichstherapie

Bei der Benennung der Vergleichstherapie folgt der pU teilweise den Vorgaben des G-BA. Die weitere Kommentierung der zweckmäßigen Vergleichstherapie findet sich in Abschnitt 2.8.5.1.

Endpunkte

Die Bewertung des pU erfolgte anhand patientenrelevanter Endpunkte der Kategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Sicherheit. Der pU nennt aus diesen Kategorien eine Reihe von Endpunkten, die aus seiner Sicht patientenrelevant sind. Für einige der genannten Endpunkte ergibt sich die Patientenrelevanz allerdings nicht unmittelbar.

Die in den Einschlusskriterien des pU genannten Endpunkte werden daher auf Patientenrelevanz geprüft. Eine detaillierte Erläuterung zum Einschluss der patientenrelevanten Endpunkte ist Abschnitt 2.8.5.2.4.3 der vorliegenden Nutzenbewertung zu entnehmen.

2.8.5.2.2 Methodik zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise sowie zur Informationssynthese und -analyse

Die Angaben des pU zur Methodik für die Bewertung der Aussagekraft der Nachweise sowie für die Informationssynthese und -analyse befinden sich in Modul 4 D (Abschnitte 4.2.4, 4.2.5) des Dossiers.

Verzerrungsaspekte

Die Angaben des pU zum Vorgehen bei der Bewertung von Verzerrungsaspekten befinden sich in Modul 4 D (Abschnitt 4.2.4) des Dossiers. Der pU beschreibt in diesem Abschnitt die Methodik zur endpunktübergreifenden und endpunktspezifischen Bewertung der Verzerrungsaspekte für RCTs und Nicht-RCTs. Er bezieht sich für die Analyse des Verzerrungspotenzials auf die vorgegebenen Kriterien der Bewertungsbögen zur Einschätzung der Verzerrungsaspekte sowie auf das Methodenpapier des IQWiG [8]. Dieser Methodik wird gefolgt.

Studiendesign / Patientencharakteristika / Endpunkte

Die Angaben des pU zur Darstellung von Studiendesign und Patientencharakteristika sowie zur Auswahl der Endpunkte für die Bewertung befinden sich in Modul 4 D (Abschnitte 4.2.5.1, 4.2.5.2) des Dossiers.

Studiendesign

Der pU gibt an, die eingeschlossene RCT gemäß den Anforderungen des CONSORT-Statements darzustellen (Punkte 2b bis 14 inklusive Flowchart). Diesem Vorgehen wird gefolgt.

Patientencharakteristika

Die vom pU ausgewählten Patientencharakteristika gewährleisten eine adäquate Charakterisierung des Patientenkollektivs. Für die vorliegende Nutzenbewertung sind in Tabelle 23 nur diejenigen Charakteristika dargestellt, die für die Bewertung von Bedeutung sind. Ergänzend wurden Informationen zum Anteil der Therapieabbrecher aufgenommen.

Endpunkte

Der pU benennt die von ihm betrachteten Endpunkte und begründet, weshalb sie aus seiner Sicht als patientenrelevant einzuschätzen sind. Die abschließende Auswahl der für die Bewertung des Zusatznutzens von Dulaglutid in Kombination mit Insulin, mit oder ohne OAD relevanten Endpunkte erfolgt unter Berücksichtigung von Patientenrelevanz, Validität und Operationalisierung und ist in Abschnitt 2.8.5.2.4.3 beschrieben.

Die Angaben des pU zur Validität von Endpunkten, die im Rahmen seiner Bewertung Surrogatendpunkte darstellen, werden in Abschnitt 2.8.5.2.9.4 der vorliegenden Nutzenbewertung kommentiert.

Statistische Methodik (Meta-Analysen, Sensitivitätsanalysen, Subgruppen / Effektmodifikatoren, indirekte Vergleiche)

Die Angaben des pU zur statistischen Methodik (Meta-Analysen, Sensitivitätsanalysen, Subgruppen / Effektmodifikatoren, indirekte Vergleiche) befinden sich in Modul 4 D (Abschnitte 4.2.5.3 bis 4.2.5.6) des Dossiers. Im Folgenden wird nur die für die Nutzenbewertung relevante statistische Methodik kommentiert.

Meta-Analysen

Da im Dossier nur eine relevante Studie identifiziert wurde, wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

Sensitivitätsanalysen

Der pU beschreibt für die Auswertung stetiger Endpunkte neben der Anwendung der LOCF-Methode die Durchführung von Sensitivitätsanalysen mithilfe von Repeated-Measurements-Modellen. Diesem Vorgehen wird gefolgt. Zudem beschreibt er die Auswertung einer Teilpopulation der Studienpopulation mit einem HbA1c-Wert $\geq 7,5\%$ zu Studienbeginn. Bei dem HbA1c-Wert zu Studienbeginn handelt es sich jedoch nicht um einen methodischen Faktor, der im Rahmen von Sensitivitätsanalysen untersucht wird, sondern um ein Subgruppen-definierendes Merkmal, welches demzufolge im Rahmen von Subgruppenanalysen adressiert werden sollte.

Subgruppen / Effektmodifikatoren

Das Dossier enthält in Modul 4 D in Abschnitt 4.2.5.5 keine ausreichenden Angaben dazu, welche Methodik zur Evaluation von Effektmodifikatoren, d. h. zur Analyse von Interaktionen zwischen Behandlung und Subgruppe eingesetzt wurde. Es wird lediglich ein p-Wert eines Interaktionstests von $< 0,2$ als Grenzwert für das Vorliegen einer Effektmodifikation genannt. Den weiteren Studienunterlagen ist zu entnehmen, dass zur Evaluation von Effektmodifikatoren der Breslow-Day-Test bzw. Zelen's exakter Test angewendet wurden. Dieser Methodik wird gefolgt. Eine Unterscheidung in Hinweis ($p < 0,2$) und Beleg ($p < 0,05$) für eine Interaktion gemäß Methodenpapier des IQWiG [8] wird vom pU jedoch nicht vorgenommen. Diesem Vorgehen wird nicht gefolgt.

Indirekte Vergleiche

Es wurden keine indirekten Vergleiche durchgeführt.

2.8.5.2.3 Methodik und Ergebnisse der Informationsbeschaffung

Die Kommentierung der Methodik und der Ergebnisse der Informationsbeschaffung wird nachfolgend in 2 Themenbereiche aufgeteilt:

- Informationsbeschaffung
- Studienpool

2.8.5.2.3.1 Informationsbeschaffung

Die Angaben des pU zur Informationsbeschaffung befinden sich in Modul 4 D (Abschnitte 4.2.3, 4.3.1.1, 4.3.2.1.1, 4.3.2.2.1, 4.3.2.3.1 Anhang 4-A bis 4-D) des Dossiers.

Studienliste des pU

Es gibt keinen Hinweis, dass die Studienliste des pU unvollständig ist.

Bibliografische Recherche

Der pU führt die geforderte Recherche in bibliografischen Datenbanken zum direkten Vergleich auf Basis von RCTs durch.

Die Recherche des pU ist geeignet, die Vollständigkeit des Suchergebnisses sicherzustellen.

Suche in Studienregistern

Der pU führt die geforderte Suche in Studienregistern zum direkten Vergleich auf Basis von RCTs durch.

Die Suche des pU ist geeignet, die Vollständigkeit des Suchergebnisses sicherzustellen.

Studienselektion

Wie in Abschnitt 2.8.5.2.1 dargestellt, macht der pU inkonsistente Angaben zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Der vorliegende Vergleich zu Fragestellung D soll gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Metformin + Humaninsulin (ggf. nur Humaninsulin, wenn Metformin gemäß Fachinformation unverträglich oder nicht ausreichend wirksam ist) durchgeführt werden. Der pU erfasst gemäß seiner Suchstrategien auch Studien mit Dulaglutid und der zweckmäßigen Vergleichstherapie Humaninsulin. Es bleibt jedoch unklar ob der pU relevante Studien ausgeschlossen hat, weil diese nicht den Kriterien der von ihm festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie (Insulin glargin und Insulin lispro mit oder ohne Metformin) entsprachen.

Zusammenfassung

Die bibliografische Recherche und die Suche in Studienregistern des pU zum direkten Vergleich auf Basis von RCTs sind geeignet, die Vollständigkeit der Suchergebnisse sicherzustellen.

Hingegen ist die Selektion der Studien wahrscheinlich nicht geeignet, einen vollständigen Studienpool sicherzustellen.

Deshalb erfolgte eine Überprüfung der Vollständigkeit des angegebenen Studienpools mittels einer Suche in den Studienregistern ClinicalTrials.gov, ICTRP Search Portal, EU Clinical Trials Register und PharmNet.Bund – Klinische Prüfungen.

Dabei wurden keine zusätzlichen relevanten Studien von Dulaglutid in Kombination mit Insulin, mit oder ohne OAD gegenüber der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie identifiziert.

2.8.5.2.3.2 Studienpool

Die Angaben des pU zum Studienpool befinden sich in Modul 4 D (Abschnitte 4.3.1.1, 4.3.2.1.1) des Dossiers.

Der pU schließt in seinen Studienpool zur Bewertung des Zusatznutzens von Dulaglutid in Kombination mit Insulin, mit oder ohne OAD eine direkt vergleichende RCT ein. Hierbei handelt es sich um die Zulassungsstudie AWARD-4 zum Vergleich von Dulaglutid (0,75 mg / 1,5 mg) in Kombination mit Insulin lispro mit oder ohne Metformin gegenüber Insulin glargin in Kombination mit Insulin lispro mit oder ohne Metformin bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, die trotz einer optimierten und stabilen Insulindosierung bei einer konventionellen Insulintherapie oder in Kombination mit einer OAD Therapie keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreichen.

Dem Einschluss der Studie durch den pU wird für die vorliegende Bewertung gefolgt.

2.8.5.2.4 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

2.8.5.2.4.1 Studiendesign und Population

Die Angaben des pU zum Design und zu den Patientenpopulationen der eingeschlossenen Studien befinden sich in Modul 4 D (Abschnitt 4.3.1.2.1) des Dossiers.

In seine Bewertung des Zusatznutzens von Dulaglutid in Kombination mit Insulin, mit oder ohne OAD gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie schließt der pU eine Studie ein (AWARD-4). Das Studiendesign dieser Studie ist nachvollziehbar beschrieben. Eine umfassende Beschreibung der in die vorliegende Nutzenbewertung eingeschlossenen Studie AWARD-4 findet sich in Abschnitt 2.6.1.2 der vorliegenden Bewertung.

Sensitivitätsanalyse

Die in die Studie AWARD-4 eingeschlossene Patientenpopulation sollte gemäß den Einschlusskriterien der Studie einen HbA1c-Wert $\geq 7,0\%$ und $\leq 11,0\%$ aufweisen. Der pU stellt in Modul 4 D Sensitivitätsanalysen für die Subpopulation der eingeschlossenen Patienten mit einem Studienbeginn HbA1c-Wert $\geq 7,5\%$ und $\leq 11,0\%$ dar. Der pU begründet die Durchführung dieser Sensitivitätsanalysen in Abschnitt 4.2.5.4 in Modul 4 D des Dossiers damit, dass ein HbA1c-Wert von 7,0 % bereits im von der NVL empfohlenen Zielkorridor

läge [11]. Bei den vom pU durchgeführten Analysen handelt es sich um die Auswertung der Patientenpopulation, die einen Ausgangs-HbA1c-Wert in dem post hoc definierten Bereich $\geq 7,5\%$ und $\leq 11,0\%$ aufweist. Diese werden im Rahmen der vorliegenden Bewertung nicht betrachtet, zumal keine adäquaten Subgruppenanalysen vom pU vorgelegt wurden.

Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext verweist der pU in Modul 4 D des Dossiers auf den Abschnitt 4.3.1.2.

Der pU weist darauf hin, dass die Studienpopulation aufgrund des internationalen, multizentrischen Studiendesigns nach Herkunftsländern und Ethnizität nicht der deutschen Zielpopulation entspricht. Bezogen auf die weiteren demografischen Patientencharakteristika wie Alter und Geschlecht sowie den krankheitsspezifischen Patientencharakteristika sieht der pU jedoch eine Übertragbarkeit der Ergebnisse der Studienpopulation auf die Patienten der Zielpopulation in Deutschland als gegeben an.

Der Einschätzung des pU zur Übertragbarkeit der Ergebnisse bezogen auf die Ethnizität der Studienpopulation wird gefolgt. Unter diesem Gesichtspunkt wäre als Annäherung eine Subgruppenanalyse hinsichtlich des Merkmals kaukasisch / nicht-kaukasisch für alle Endpunkte sinnvoll gewesen.

2.8.5.2.4.2 Verzerrungspotenzial

Die Angaben des pU zum Verzerrungspotenzial auf Studienebene befinden sich in Modul 4 D (Abschnitt 4.3.1.2.2) und für die einzelnen Endpunkte in Modul 4 D (Abschnitt 4.3.1.3.1, Anhang 4-F) des Dossiers. Detailinformationen zu der eingeschlossenen Studie, die in die Bewertung des Verzerrungspotenzials eingehen, befinden sich in Modul 4 D (Anhang 4-E).

Der pU stuft das Verzerrungspotenzial der Studie AWARD-4 aufgrund des offenen Studiendesigns bereits auf Studienebene als hoch ein. Dementgegen wird das Verzerrungspotenzial der Studie für die vorliegende Nutzenbewertung zunächst als niedrig beurteilt. Bei Endpunkten mit subjektiver Komponente (z. B. Symptomatik als subjektive Komponente beim Endpunkt symptomatische Hypoglykämie) wird das endpunktspezifische Verzerrungspotenzial als hoch eingestuft. Dies gilt – in Übereinstimmung mit dem pU – für den Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) sowie – abweichend von der Einschätzung des pU – für die Endpunkte zu Sicherheit / Nebenwirkungen: Abbruch wegen UE, symptomatische Hypoglykämien (Blutzucker < 54 mg/dl und Blutzucker ≤ 70 mg/dl), Übelkeit, Diarrhö, Erbrechen, Appetitlosigkeit und Pankreatitis. Alle weiteren betrachteten Endpunkte werden übereinstimmend mit dem pU als niedrig verzerrt eingestuft.

Über die vom pU dargestellten Endpunkte hinaus wurden die Endpunkte Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC-Gesamtrate), Dyspepsie (PT) und Reaktionen an der Injektionsstelle für die Bewertung herangezogen. Für diese Endpunkte wurde das Verzerrungspotenzial aufgrund der subjektiven Komponente bei offenem Studiendesign als hoch eingestuft.

2.8.5.2.4.3 Ergebnisse

Die Angaben des pU zu Studienergebnissen befinden sich in Modul 4 D (Abschnitt 4.3.1.3) des Dossiers.

Berücksichtigte Endpunkte

Wie in Abschnitt 2.8.5.2.1 bereits beschrieben, wurden alle vom pU in die Bewertung eingeschlossenen Endpunkte bezüglich ihrer Patientenrelevanz, Operationalisierung und Validität geprüft. Die Ergebnisse der Prüfung werden im Folgenden dargestellt. Dabei wird jeweils angegeben, ob der Endpunkt beziehungsweise eine Operationalisierung in die vorliegende Nutzenbewertung eingeschlossen wurde oder nicht.

Generelle Anmerkung zur Darstellung der Ergebnisse

Die Studie AWARD-4 umfasste einen Behandlungszeitraum von 52 Wochen sowie einen Nachbeobachtungszeitraum von 4 Wochen, sodass die Gesamtdauer der Beobachtungszeit 56 Wochen betrug. Der pU präsentiert in seinem Dossier sowohl Auswertungen zum Zeitpunkt 26 Wochen als auch zum Zeitpunkt 52 Wochen. In der vorliegenden Bewertung wurde für jeden Endpunkt die Auswertung über den jeweils längsten verfügbaren Zeitraum herangezogen.

Für einige der vom pU für die Bewertung herangezogenen Endpunkte (z. B. Hypoglykämien) betrachtet der pU zudem nur die Ereignisraten bis zum Zeitpunkt der Gabe einer Notfallmedikation. Ereignisse nach diesem Zeitpunkt wurden vom pU im Dossier nicht berücksichtigt. Diesem Vorgehen wird für die vorliegende Bewertung nicht gefolgt und es wurden – wo möglich – Daten über den längsten verfügbaren Zeitraum (auch nach Gabe der Notfallmedikation) berücksichtigt.

Mortalität

- Gesamtmortalität: eingeschlossen

Der pU stellt unter diesem Endpunkt die Anzahl der Todesfälle im Rahmen der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse als Annäherung zur Beurteilung dieses patientenrelevanten Endpunktes dar. Diesem Vorgehen wird gefolgt.

Morbidität

- Blutglukosekontrolle – HbA1c-Wert: nicht eingeschlossen
 - Veränderung des HbA1c zum Ausgangswert: nicht eingeschlossen
 - Anteil der Patienten mit HbA1c < 7 %, Anteil der Patienten mit HbA1c ≤ 6,5: nicht eingeschlossen
 - Anzahl der Studienabbrecher aufgrund unzureichender glykämischer Kontrolle: nicht eingeschlossen, jedoch ergänzend dargestellt

- Blutglukosekontrolle - HbA1c - Composite Endpoints: nicht eingeschlossen
 - Anteil Patienten mit einem HbA1c < 7 %, ohne Auftreten bestätigter symptomatischer Hypoglykämien: nicht eingeschlossen
 - Anteil Patienten mit einem HbA1c < 7 %, ohne Auftreten nächtlicher oder schwerer Hypoglykämien: nicht eingeschlossen
 - Anteil Patienten mit einem HbA1c < 7 % ohne Gewichtszunahme: nicht eingeschlossen
 - Anteil Patienten mit einem HbA1c < 7 % ohne Gewichtszunahme und ohne Auftreten bestätigter symptomatischer Hypoglykämien: nicht eingeschlossen
 - Anteil Patienten mit einem HbA1c < 7 % ohne Gewichtszunahme und ohne Auftreten nächtlicher Hypoglykämien: nicht eingeschlossen
 - Anteil Patienten mit einem HbA1c < 7 % ohne Gewichtszunahme und ohne Auftreten schwerer Hypoglykämien: nicht eingeschlossen
 - Anteil Patienten mit einem HbA1c < 7 % ohne Gewichtszunahme und ohne Auftreten nächtlicher oder schwerer Hypoglykämien: nicht eingeschlossen
 - Anteil Patienten mit einem HbA1c < 7 % und einer Gewichtsreduktion um 3 %, 5 % oder 10 %: nicht eingeschlossen

Der pU zieht verschiedene Auswertungen zum HbA1c-Wert (Veränderung zum Ausgangswert, Responderanalysen und Operationalisierungen des HbA1c-Wertes als kombinierter Endpunkt) für die Bewertung heran und leitet einen Zusatznutzen von Dulaglutid hinsichtlich dieses Endpunkts ab.

Mit Bezug auf verschiedene Studien [21,24] weist der pU darauf hin, dass eine Reduktion des HbA1c-Wertes mit einer signifikanten Reduktion Diabetes assoziierter Risiken (z. B. kardiovaskuläre Morbidität, Mortalität) verbunden ist. Der pU führt jedoch keine Validierung des HbA1c-Wertes als Surrogatendpunkt durch (siehe Abschnitt 2.8.5.2.9.4).

Dem pU wird dahin gehend gefolgt, dass der HbA1c-Wert zur Interpretation von Hypoglykämien im Studienverlauf eine wichtige Variable darstellt. Die vom pU vorgelegten Unterlagen sind jedoch nicht geeignet, um die Validität des HbA1c-Wertes als Surrogat für patientenrelevante Endpunkte zu belegen. Damit ein Surrogatendpunkt in der Nutzenbewertung berücksichtigt werden kann, ist aber eine adäquate Validierung erforderlich. Für die Nutzenbewertung wird dieser Endpunkt daher nicht herangezogen, sondern ausschließlich unterstützend zur Interpretation der Hypoglykämien verwendet (siehe Abschnitt 2.6.1.2).

Es erfolgt zudem keine Betrachtung der kombinierten Endpunkte aus HbA1c-Wert zusammen mit Hypoglykämien. Hypoglykämien werden als separate Endpunkte für die vorliegende Bewertung herangezogen.

Der pU stellt weiterhin die Anzahl der Studienabbrecher aufgrund unzureichender glykämischer Kontrolle dar. Studienabbrüche aufgrund unzureichender glykämischer Kontrolle können Informationen zur blutzuckersenkenden Wirkung (und damit zur Interpretation der Ergebnisse zu Hypoglykämien) geben, sind jedoch kein isolierter patientenrelevanter Endpunkt.

Ergänzend zur Darstellung der Veränderungen des HbA1c-Wertes werden als längerfristige Parameter der glykämischen Kontrolle und der assoziierten „Composite“ Endpunkte in Modul 4 D ebenfalls Analysen zur Veränderungen der Nüchternserumglukose (FSG: Fasting Serum Glucose) und Veränderungen der SMBG-Werte (Self-Monitoring of Blood Glucose) dargestellt. Bei diesen Endpunkten handelt es sich nicht um patientenrelevante Endpunkte, daher werden diese für die vorliegende Nutzenbewertung nicht herangezogen.

- Veränderungen des Körpergewichtes und des BMI: nicht eingeschlossen, jedoch ergänzend dargestellt

Der pU stuft Gewichtsveränderungen als patientenrelevanten Endpunkt ein. Diesem Vorgehen wird nicht gefolgt. Zur Einschätzung dieses Endpunkts siehe die Dossierbewertung zu Saxagliptin/Metformin (Auftrag A12-16) [26]. Die Ergebnisse zu Veränderungen des Körpergewichtes werden jedoch ergänzend dargestellt.

Kombinierte Endpunkte: kardiovaskuläre, zerebrovaskuläre, vaskuläre nichtkardiale und nichtzerebrale Morbidität

Der pU zieht die 3 kombinierten Endpunkte (kardiovaskuläre, zerebrovaskuläre, vaskuläre nichtkardiale und nichtzerebrale Morbidität) für seine Bewertung heran. Dazu erläutert er, dass Zulassungsstudien neuer antidiabetischer Therapieoptionen nicht für die Beurteilung eines vaskulären Nutzen konzipiert seien und kardiovaskuläre, zerebrovaskuläre und andere vaskuläre Ereignisse in diesen Studien nur im Rahmen der Sicherheitsevaluation erfasst und beurteilt würden. Hinsichtlich der Relevanz der genannten Endpunkte für die vorliegende Bewertung wird dem pU gefolgt. Die vom pU im Dossier dargestellten Operationalisierungen wurden jedoch für jeden Endpunkt einzeln geprüft und in Bezug auf die Relevanz für die Bewertung beurteilt.

- kardiovaskuläre Morbidität: eingeschlossen

Der pU betrachtet in seiner Bewertung den Endpunkt kardiovaskuläre Morbidität. Diesen operationalisiert er als Anzahl der Patienten mit mindestens einem adjudizierten kardiovaskulären Ereignis (zusammengesetzt aus tödlichen kardiovaskulären und nicht-tödlichen kardiovaskulären Ereignissen, SOC für kardiale Ereignisse). Die Auswertung erfolgte über einen Zeitraum von 52 Wochen. Als nicht-tödliche kardiovaskuläre Ereignisse wurden die Ereignisse Myokardinfarkt, Krankenhausaufenthalt wegen instabiler Angina, Krankenhausaufenthalt wegen Herzinsuffizienz und Koronarinterventionen (wie koronare Bypassoperation oder perkutane Koronarinterventionen) erfasst.

Hinsichtlich der Relevanz des Endpunkts für die vorliegende Bewertung wird dem pU gefolgt. Der pU stellt in seinem Dossier lediglich Gesamtereignisraten zu diesem Endpunkt dar und keine Ergebnisse auf Basis der Einzelkomponenten (z. B. Myokardinfarkt). Aufgrund der fehlenden Darstellung der Einzelkomponenten des kombinierten Endpunkts kann jedoch nicht abgeschätzt werden, ob und ggf. in welchem Ausmaß sich ein Zusatznutzen für einzelne kardiale Ereignisse ergibt. Die vom pU dargestellten Gesamtereignisraten zu diesem Endpunkt sind daher nicht verwertbar und werden für die vorliegende Bewertung nur ergänzend dargestellt.

- zerebrovaskuläre Morbidität: eingeschlossen

Der pU betrachtet in seiner Bewertung den Endpunkt zerebrale Morbidität. Es handelt sich dabei um eine vom pU post-hoc vorgenommene Operationalisierung, bei der die Anzahl der Patienten mit mindestens einem zerebrovaskulären Ereignis über den Zeitraum von 26 bzw. 52 Wochen erhoben wurde. Nach Angaben des pU wurde die zerebrovaskuläre Morbidität im Rahmen der Erhebung zu unerwünschten Ereignissen aus verschiedenen SOC identifiziert. Dabei wurden verschiedene High Level Terms (HLT) und Preferred Terms (PT) erfasst (z. B. HLT: hämorrhagische und zerebrovaskuläre Ereignisse des ZNS mit den entsprechenden PT: Kleinhirnfarkt, zerebrale Ischämie, ischämischer Schlaganfall und hämorrhagischer Schlaganfall). Dies waren die HLT „hämorrhagische und zerebrovaskuläre Ereignisse des ZNS“ (mit den PT Kleinhirnfarkt, zerebrale Ischämie, ischämischer Schlaganfall und hämorrhagischer Schlaganfall), „vaskuläre Erkrankungen des ZNS“ (mit dem PT Veränderungen der Karotisarterie), „Bewusstseinsstörungen“ (mit dem PT Ohnmacht) und „transiente zerebrovaskuläre Ereignisse“ (mit dem PT transienter ischämischer Anfall). Die Auswahl der analysierten Terms erfolgte nach Angaben des pU aus der Gesamtliste der Treatment-Emergent Adverse Events (TEAE) nach Standardized MedDRA queries (SMQ).

Hinsichtlich der Relevanz des Endpunkts für die vorliegende Bewertung wird dem pU gefolgt. Bezüglich der vorgeschlagenen Operationalisierung des pU und der Auswahl der analysierten Terms bestehen jedoch Unsicherheiten. Aus den vorliegenden Daten lässt sich nicht eindeutig zuordnen auf Basis welcher SMQ die Auswahl der analysierten Terms erfolgte und ob diese Auswahl selektiv durch den pU erfolgte oder nicht. So würden aus der SMQ „Zerebrovaskuläre Morbidität“ beispielsweise 2 relevante PT (PT: zerebrovaskuläre Insuffizienz und PT: zerebraler Infarkt) fehlen, die gemäß der Operationalisierung des pU in Modul 4 D nicht erhoben wurden. Zudem stellt der pU auch für diesen Endpunkt lediglich die Gesamtereignisraten dar und keine Ergebnisse auf Basis der einzelnen PT. Aufgrund dieser Unsicherheiten werden die vom pU dargestellten Gesamtereignisraten zu diesem Endpunkt für die vorliegende Bewertung nur ergänzend dargestellt.

- vaskuläre nichtkardiale und nichtzerebrale Morbidität: nicht eingeschlossen

Der pU betrachtet in seiner Bewertung den Endpunkt vaskuläre nichtkardiale und nichtzerebrale Morbidität. Es handelt sich dabei um eine vom pU post-hoc vorgenommene Operationalisierung, bei der die Anzahl der Patienten mit mindestens einem vaskulären

Ereignis im Rahmen der Erhebung der unerwünschten Ereignisse (SOC: Erkrankungen des Nervensystems, Erkrankungen des Bewegungsapparates und des Bindegewebes, vaskuläre Erkrankungen, Erkrankungen der Haut und des subkutanen Gewebes, Erkrankungen des Auges und Erkrankungen der Niere) über den Zeitraum von 26 und 52 Wochen dargestellt wurde. Der pU berücksichtigt dabei die unerwünschten Ereignisse basierend auf der MedDRA-Kodierung der SOC, HLT und PT.

In der Ergebnisdarstellung präsentiert der pU die Ergebnisse zur Gesamtrate der Patienten mit mindestens einem vaskulären Ereignis für die folgenden Gruppierungen:

- Nichtkardiale und nichtzerebrale mikrovaskuläre neurologische Erkrankungen: SOC Erkrankungen des Nervensystems und Erkrankungen des Bewegungsapparates und des Bindegewebes
- Nichtkardiale und nichtzerebrale mikrovaskuläre Morbidität: SOC Erkrankungen des Nervensystems, Erkrankungen des Auges und Erkrankungen der Niere
- Nichtkardiale und nichtzerebrale makrovaskuläre Morbidität: SOC vaskuläre Erkrankungen und Erkrankungen der Haut und des subkutanen Gewebes

Aus den vorliegenden Daten in Modul 4 D geht nicht hervor, nach welchen Kriterien die Auswahl der vom pU analysierten Einzelkomponenten dieses Endpunkts erfolgte. Zudem stellt der pU auch für diesen Endpunkt lediglich die Gesamtereignisraten innerhalb der einzelnen SOC dar und keine Ergebnisse auf Basis der einzelnen PT. Somit kann nicht abgeschätzt werden, ob und ggf. in welchem Ausmaß sich ein Zusatznutzen für einzelne vaskuläre nichtkardiale und nichtzerebrale Ereignisse ergibt. Insgesamt ist die vom pU gewählte Operationalisierung dieses Endpunkts nicht adäquat (Unsicherheiten hinsichtlich der Auswahl der PT sowie fehlende Darstellung der Ergebnisse der Einzelkomponenten), um verlässliche Aussagen zum Zusatznutzen bezüglich vaskulärer nichtkardialer und nichtzerebraler Ereignisse zu treffen. Die vom pU dargestellten Ergebnisse werden daher für die vorliegende Nutzenbewertung nicht herangezogen.

- Gesundheitszustand (EQ-5D VAS): eingeschlossen

Der pU präsentiert die EQ-5D VAS in Modul 4 D seines Dossiers als Endpunkt zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Die EQ-5D VAS erfasst jedoch den Gesundheitszustand und wird in der Dossierbewertung als Morbiditätsendpunkt eingeschlossen. Dabei schätzt der Patient seinen Gesundheitszustand auf der VAS zwischen 0 (denkbar schlechtester Gesundheitszustand) und 100 (denkbar bester Gesundheitszustand) ein. Der pU stellt Auswertungen zur mittleren Veränderung auf der EQ-5D VAS nach 26 und 52 Wochen dar und erfasst dabei alle Ereignisse bis zur Notfallmedikation. Für die vorliegende Bewertung werden abweichend davon nur die Ergebnisse für den längeren Zeitraum (52 Wochen) betrachtet, die sowohl Ereignisse vor, während und nach Notfallmedikation berücksichtigen.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

- EQ-5D-Index Score: nicht eingeschlossen

Zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität stellt der pU Daten zum EQ-5D-Index Score nach 26 und 52 Wochen dar. Der Fragebogen EQ-5D misst 5 Dimensionen des aktuellen Gesundheitszustands (Utility Score) und enthält zusätzlich eine visuelle Analogskala zur Selbstbewertung des aktuellen Gesundheitszustands (VAS). Die VAS wird in der vorliegenden Nutzenbewertung unter dem Komplex Morbidität (Gesundheitszustand) gefasst (siehe oben). Aus den Angaben in den vorliegenden Unterlagen zur Erhebung dieses Endpunkts geht hervor, dass der Summenscore nur als Nutzwert und damit nicht als eigentlicher Nutzenparameter interpretiert werden kann. Der EQ-5D Indexwert wird daher nicht für die vorliegende Nutzenbewertung herangezogen.

- Ability to Perform Physical Activities of Daily Living (APPADL): nicht eingeschlossen
- Impact of Weight on Self-Perception (IW-SP): nicht eingeschlossen
- Low Blood Sugar Survey (LBSS): nicht eingeschlossen

Als weitere Endpunkte zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität stellt der pU Daten zu den krankheitsspezifischen Fragebögen APPADL, IW-SP und LBSS dar. Er begründet dies damit, dass diese Fragebögen für Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 und Adipositas bzw. Adipositas oder Diabetes mellitus Typ 2 validiert seien und bezieht sich dabei auf verschiedene Publikationen [34-37].

Für die vorliegende Bewertung werden die Ergebnisse zu diesen Fragebögen nicht herangezogen, da die Populationen, auf Basis derer diese validiert wurden, nicht der Zielpopulation im Anwendungsgebiet zur Fragestellung D entsprechen. So waren in die Validierungsstudie zum APPADL und IW-SP [35] beispielsweise Patienten mit einem extrem hohen BMI (mittlerer BMI von 38 kg/m²) eingeschlossen, deren Ziel die Gewichtsreduktion war. Die vom pU für den Endpunkt LBSS vorgelegte Validierungsstudie [34] wurden mit einem Kollektiv von Patienten mit Diabetes mellitus Typ 1 durchgeführt. Der pU legt auch für diesen Endpunkt keine adäquaten Validierungsstudien für Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 vor.

Nebenwirkungen

Für die Endpunkte SUE und Abbruch wegen UE liegen jeweils Auswertungen der Daten bis Woche 52 vor. Diese wurden für die vorliegende Nutzenbewertung herangezogen. Für die in der vorliegenden Nutzenbewertung ergänzend dargestellte Gesamtrate der UE liegen Daten bis zum Ende der Nachbeobachtungsperiode vor.

- Gesamtrate UE: nicht eingeschlossen, jedoch ergänzend dargestellt
- UE, die in mindestens 5 % der Patienten auftraten: nicht eingeschlossen

Die Gesamtrate der UE wird nicht eingeschlossen, da in der Operationalisierung der Nebenwirkungen auch Ereignisse abgebildet sind, die nicht patientenrelevant sind. Die Gesamtrate der UE wird lediglich ergänzend dargestellt. Dabei werden die Ergebnisse abweichend von der Darstellung des pU (Erhebungszeitpunkt: 52 Wochen) bis zum Ende der Nachbeobachtungsperiode dargestellt.

- Gesamtrate SUE: eingeschlossen
- SUE, die bei mindestens 1 % der Patienten auftraten: nicht eingeschlossen
- Anzahl der Therapie- und Studienabbrüche wegen UE/Tod: nicht eingeschlossen

Der pU stellt in Modul 4 D seines Dossiers Therapie- und Studienabbrüche wegen UE/Tod dar. Abweichend vom pU wird in der vorliegenden Nutzenbewertung ausschließlich der Endpunkt Abbruch wegen UE herangezogen, der spezifische patientenrelevante Ereignisse erfasst. Todesfälle werden im Rahmen der vorliegenden Bewertung über den Endpunkt Gesamtmortalität bereits erfasst. Abweichend von der Operationalisierung des pU zum Endpunkt Therapie- und Studienabbrüche wegen UE/Tod wird für die vorliegende Bewertung die Gesamtrate der Abbrüche wegen UE (nicht wegen Tod) betrachtet.

Hypoglykämien

Der pU stellt in Modul 4 D des Dossiers Hypoglykämien basierend auf 2 unterschiedlichen Blutglukose-cut-off Werten (≤ 70 mg/dl [3,9 mmol/l] und < 54 mg/dl [3,0 mmol/l]) dar. Diese werden sowohl anhand der Anzahl der Patienten mit mindestens einer Hypoglykämie als auch anhand der Hypoglykämierate pro Patient pro Jahr erfasst.

Insgesamt werden die folgenden Operationalisierungen des Endpunkts Hypoglykämien in Modul 4 D dargestellt:

- Hypoglykämien Gesamt (Summe aller bestätigten symptomatischen Hypoglykämien (einschließlich schwerer Hypoglykämien), asymptomatischen Hypoglykämien, vermutlich symptomatischen Hypoglykämien und unbestimmten Hypoglykämien (Blutglukosewert ≤ 70 mg/dl [3,9 mmol/l] oder < 54 mg/dl [3,0 mmol/l]): nicht eingeschlossen
- Bestätigte symptomatische Hypoglykämien (Symptome einer Hypoglykämie und ein Blutglukosewert ≤ 70 mg/dl [3,9 mmol/l] oder < 54 mg/dl [3,0 mmol/l]): eingeschlossen
- Asymptomatische Hypoglykämien (keine typischen Symptome einer Hypoglykämie, aber Blutglukosewerte ≤ 70 mg/dl [3,9 mmol/l] oder < 54 mg/dl [3,0 mmol/l]): nicht eingeschlossen

- Mit „vermutlich“ (probable) eingestufte symptomatische Hypoglykämien (typische Symptome einer Hypoglykämie, ohne gemessene Blutglukosewerte, aber aufgrund der Symptomatik wahrscheinlich durch Blutglukosewerte ≤ 70 mg/dl [3,9 mmol/l] oder < 54 mg/dl [3,0 mmol/l] ausgelöst): nicht eingeschlossen
- Nächtliche Hypoglykämien (während der Schlafenszeit): nicht eingeschlossen
- Nicht-nächtliche Hypoglykämien (nicht während der Schlafenszeit): nicht eingeschlossen
- Unbestimmte Hypoglykämien (ohne Angaben zu den typischen Symptomen einer Hypoglykämie, aber mit Blutglukosewerten ≤ 70 mg/dl [3,9 mmol/l] oder < 54 mg/dl [3,0 mmol/l]): nicht eingeschlossen
- Relative Hypoglykämien (Ereignis, während dessen der Patient eines der typischen Symptome berichtete, dieses als Anzeichen einer Hypoglykämie wertete, aber mit Blutglukosewerten > 70 mg/dl [3,9 mmol/l] oder > 54 mg/dl [3 mmol/l]): nicht eingeschlossen
- Schwere Hypoglykämien (Episode, in der der Patient Fremdhilfe [im Sinne einer aktiven Gabe von Kohlenhydraten, Glukagon] oder Wiederbelebungsmaßnahmen benötigt): nicht eingeschlossen
 - schwere Hypoglykämien mit Blutglukosewerten ≤ 70 mg/dl (3,9 mmol/l): nicht eingeschlossen
 - schwere Hypoglykämien mit Blutglukosewerten < 54 mg/dl (3,0 mmol/l): nicht eingeschlossen
 - schwere Hypoglykämien mit Blutglukosewerten > 70 mg/dl (3,9 mmol/l): nicht eingeschlossen
 - schwere Hypoglykämien mit fehlenden Blutglukosewerten: nicht eingeschlossen

Dem Vorgehen des pU wird nur in Teilen gefolgt. Zum einen sind hypoglykämische Ereignisse, die allein auf einer Schilderung der Symptome durch den Patienten ohne eine bestätigte erniedrigte Blutzuckermessung beruhen, nicht ausreichend valide. Zum anderen entbehren nicht symptomatische Blutzuckerabweichungen den Aspekt der Patientenrelevanz. Abweichend vom Vorgehen des pU werden daher nur Operationalisierungen zu Hypoglykämien in die vorliegende Bewertung eingeschlossen, die beide Kriterien berücksichtigen: Symptomatik und Bestätigung durch Messung des Blutzuckerwertes.

Hinsichtlich der bestätigten symptomatischen Hypoglykämien betrachtet der pU 2 verschiedene Blutzuckergrenzwerte.

Diese sind ein Blutzuckergrenzwert von < 54 mg/dl sowie ein normnaher Blutzuckergrenzwert von ≤ 70 mg/dl. Obwohl eine Blutzuckerschwelle von < 54 mg/dl eine höhere Validität besitzt, werden in der vorliegenden Bewertung sowohl bestätigte symptomatische Ereignisse mit einem Blutzuckergrenzwert von < 54 mg/dl als auch von ≤ 70 mg/dl betrachtet.

Dies begründet sich darin, dass für die bestätigten symptomatischen Hypoglykämien mit einem Blutzuckergrenzwert von < 54 mg/dl in der Auswertung in Modul 4 D des Dossiers vom pU nur die Ereignisse bis zur Gabe der Notfallmedikation erfasst wurden. Es sind jedoch alle Ereignisse vor, während und nach Notfallmedikation von Interesse. Für den Endpunkt bestätigte symptomatische Hypoglykämien (mit einem Blutzuckergrenzwert von ≤ 70 mg/dl) lagen in den zugehörigen Studienberichten zusätzliche Auswertungen vor, in die Ereignisse sowohl vor als auch unter und nach Notfallmedikation einfließen. Aus diesen Gründen werden in der vorliegenden Nutzenbewertung beide genannten Operationalisierungen eingeschlossen und zusammenfassend interpretiert.

In die Operationalisierung der schweren Hypoglykämien schließt der pU im Dossier (wie auch in den Guidelines der europäischen Zulassungsbehörde) das Kriterium der Fremdhilfe ein [27]. Dieses schließt nach Angaben des pU auch die aktive Gabe von Kohlenhydraten ein. Es ist daher nicht auszuschließen, dass unter den schweren Hypoglykämien auch „nicht schwere“ erfasst werden. Spezifischer wären Operationalisierungen, die Fremdhilfe auf medizinische Hilfe beschränken (wie z. B. die intravenöse Gabe von Glukose oder Glukagon) oder die Erfassung von Hypoglykämien, die lebensbedrohlich waren oder zu Krankenhausaufenthalten führten. Durch die vorliegende Operationalisierung ist nicht sichergestellt, dass ausschließlich schwere Hypoglykämien erfasst werden. Daher werden die vom pU vorgelegten Daten nicht in die Nutzenbewertung eingeschlossen.

Abweichend von der Darstellung des pU im Dossier wurden für die genannten als patientenrelevant eingestuften Operationalisierungen zum Endpunkt Hypoglykämien lediglich Auswertungen für den längeren Erhebungszeitraum von 52 Wochen dargestellt.

Weitere Nebenwirkungen:

Der pU stellt in Modul 4 D des Dossiers weitere spezifische Nebenwirkungen dar. Dies sind:

- den Gastrointestinaltrakt betreffende Ereignisse
 - PT Übelkeit: eingeschlossen
 - PT Diarrhö: eingeschlossen
 - PT Erbrechen: eingeschlossen
 - PT Appetitlosigkeit: eingeschlossen
- den Pankreas betreffende Ereignisse (anerkannte Pankreatitis, festgestellt durch Erhebung pankreatischer UE, SUE / starke abdominale Schmerzen, Erhebung der Analytwerte / abnorm hohe Werte basierend auf einem Grenzwert $\geq 3 \times \text{ULN}$): eingeschlossen
- die Schilddrüse betreffende Ereignisse (Patienten mit ≥ 1 Schilddrüsen-bezogenem UE): nicht eingeschlossen

Abweichend vom pU wurden für die vorliegende Nutzenbewertung spezifische UE auf Basis der Häufigkeiten und Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen in der Studie

AWARD-4 sowie unter Berücksichtigung der Patientenrelevanz ausgewählt. In Anhang B der vorliegenden Nutzenbewertung sind UE dargestellt, die in einer Häufigkeit $\geq 5\%$ in einer der beiden Behandlungsgruppen auftraten, sowie SUE und Abbrüche wegen UE mit einer Häufigkeit $\geq 1\%$ in einer Behandlungsgruppe.

Zusätzlich wurden spezifische Nebenwirkungen des zu bewertenden Arzneimittels bzw. der zweckmäßigen Vergleichstherapie berücksichtigt, die für das Krankheitsbild des Diabetes mellitus Typ 2 von besonderer Bedeutung sind. Entsprechend wurde der Endpunkt Pankreatitis (anhand des PT „Pankreatitis“ gemäß MedDRA) herangezogen. Der vom pU berücksichtigte Endpunkt „die Schilddrüse betreffende Ereignisse“ wurde gemäß dem beschriebenen Vorgehen nicht als ein für die Bewertung patientenrelevantes spezifisches UE identifiziert.

Folgende spezifische UE wurden zusätzlich zu den vom pU eingeschlossenen Endpunkten für die vorliegende Dossierbewertung als relevant betrachtet und in die Bewertung eingeschlossen:

- Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC)
 - Dyspepsie (PT)
- PT Pankreatitis
- Reaktionen an der Injektionsstelle

Da es sich in der Studie AWARD-4 sowohl im Interventionsarm (Dulaglutid, Insulin lispro) als auch im Vergleichsarm (Insulin glargin, Insulin lispro) um Medikamente handelt, die subkutan zu injizieren sind, wurden Reaktionen an der Injektionsstelle als weitere spezifische Nebenwirkungen erhoben. Diese wurden mithilfe von mehreren MedDRA-Terms klassifiziert und beinhalteten (lokale) Ereignisse, die mit dem Term „Injection Site Reaction“ oder, die von den Prüfarzten als Reaktionen an der Injektionsstelle eingestuft wurden, wie Hautausschlag, Juckreiz, Rötung oder Schmerz.

Alle Ergebnisse zu spezifischen Nebenwirkungen wurden abweichend von der Darstellung des pU (Erhebungszeitpunkt: 52 Wochen) bis zum Ende der Nachbeobachtungsperiode dargestellt.

Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

Der pU erläutert, dass a priori im Studienprotokoll zur Studie AWARD-4 Subgruppenanalysen ausschließlich für die Endpunkte HbA1c-Wert und Veränderung des Körpergewichtes für folgende Subgruppenkategorien geplant waren und stellt die Ergebnisse zu diesen beiden Endpunkten in Modul 4 D seines Dossiers dar:

- Alter (< 65 , ≥ 65 Jahre)
- Geschlecht (männlich, weiblich)

- Ethnizität (lateinamerikanischer Herkunft, nicht lateinamerikanischer Herkunft)
- Abstammung (indianische Ureinwohner Amerikas / Ureinwohner Alaskas, asiatisch, afroamerikanisch, Sonstige, kaukasisch)
- Ländereffekte (Australien, Argentinien, Brasilien, Belgien, Dänemark, Kanada, Griechenland, Mexiko, Polen, Puerto Rico, Russland, Schweden, Spanien, Taiwan, Ungarn, Vereinigte Staaten von Amerika)
- Erkrankungsdauer ($<$ mediane Dauer, \geq mediane Dauer)
- BMI ($<$ medianer BMI, \geq medianer BMI)
- Metformin-Behandlung (ja, nein)
- Vorbehandlung mit Insulin (basal, basal und prandial)

Zudem präsentiert der pU für die weiteren von ihm eingeschlossenen Endpunkte Subgruppenanalysen für folgende Subgruppenkategorien, die nicht a priori geplant, sondern post-hoc durchgeführt wurden:

- Alter ($<$ 65, \geq 65 Jahre)
- Geschlecht (männlich, weiblich)
- Erkrankungsdauer ($<$ mediane Dauer, \geq mediane Dauer)

Die Merkmale Alter und Geschlecht sind schon allein aufgrund der sozialrechtlichen Notwendigkeit gemäß § 139a Abs. 2 SGB V relevant. Das Merkmal der Erkrankungsdauer stellt aus Sicht des pU eine Annäherung an die Krankheitsschwere bzw. das Krankheitsstadium dar, er begründet dies jedoch nicht näher. Für die vorliegende Bewertung wird die Erkrankungsdauer nicht als valide Annäherung an die Krankheitsschwere bzw. das Krankheitsstadium eingestuft und es erfolgt keine Auswertung dieser Subgruppe.

Der HbA1c-Ausgangswert kann die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten von Hypoglykämien erhöhen, d. h. Patienten mit niedrigem Ausgangswert können eine höhere Wahrscheinlichkeit für Hypoglykämien haben. Zudem ist der HbA1c-Ausgangswert zu Studienbeginn für die Entscheidung Therapieeskalation (ja/nein) relevant. Es ist sinnvoll Subgruppenanalysen basierend auf den HbA1c-Ausgangswerten (z. B. HbA1c-Ausgangswert $<$ 7,5 %, \geq 7,5 % oder $<$ 8 %, \geq 8 %) durchzuführen und die Ergebnisse mit denjenigen der Gesamtpopulation zu vergleichen. Solche Analysen hat der pU jedoch in Modul 4 D nicht vorgelegt. Bei den vom pU durchgeführten Sensitivitätsanalysen zum HbA1c-Wert handelt es sich nicht um Subgruppenanalysen, sondern um die Auswertung der Patientenpopulation, die einen Ausgangs-HbA1c-Wert in dem post hoc definierten Bereich \geq 7,5 % und \leq 11,0 % aufweist.

Für die weiteren vom pU genannten Merkmale liegen nicht zu allen Endpunkten Subgruppenanalysen vor. Die Validität und Relevanz dieser Subgruppen wird daher nicht weiter kommentiert.

2.8.5.2.5 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

Im Dossier des pU wurden keine indirekten Vergleiche randomisierter kontrollierter Studien zur Beschreibung des Zusatznutzens von Dulaglutid in Kombination mit Insulin, mit oder ohne OAD gegenüber der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie herangezogen.

2.8.5.2.6 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – nicht randomisierte vergleichende Studien

Im Dossier des pU wurden keine nicht randomisierten vergleichenden Studien zur Beschreibung des Zusatznutzens von Dulaglutid in Kombination mit Insulin, mit oder ohne OAD gegenüber der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie herangezogen.

2.8.5.2.7 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – weitere Untersuchungen

Im Dossier des pU wurden keine weiteren Untersuchungen zur Beschreibung des Zusatznutzens von Dulaglutid in Kombination mit Insulin, mit oder ohne OAD gegenüber der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie herangezogen.

2.8.5.2.8 Kommentar zur abschließenden Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens

2.8.5.2.8.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise

Die Angaben des pU zur Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise befinden sich in Modul 4 D (Abschnitt 4.4.1) des Dossiers.

Der pU zieht für die Darstellung des Zusatznutzens in Modul 4 D seines Dossiers die Studie AWARD-4 heran. Diese schätzt er als eine Studie mit einer hohen Studienqualität ein.

Bei der Aussagekraft seiner Nachweise geht der pU von der höchsten Evidenzstufe (1b) der Studie aus. Der pU merkt zudem an, dass die Qualität der Studien anhand des CONSORT-Statements und der Cochrane-Kriterien überprüft wurde. Die Methodik der Studien entspräche insgesamt den internationalen Standards der Good Clinical Practice. Aus Sicht des pU sind daher grundsätzlich Belege für einen Zusatznutzen ableitbar.

Der pU merkt an, dass auf Studienebene von einem hohen Verzerrungspotenzial, auf Endpunktebene aber (mit Ausnahme des Endpunkts Lebensqualität) von einem niedrigen Verzerrungspotenzial auszugehen ist. Zudem weist der pU darauf hin, dass die Operationalisierung der Endpunkte sowie die Validität der eingesetzten Erhebungsinstrumente adäquat sind.

Der Aussage des pU, dass die Studie die Evidenzstufe 1b besitzt, wird zugestimmt.

Abweichend vom pU wird die Studie für die vorliegende Nutzenbewertung jedoch als potenziell niedrig verzerrt beurteilt und das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene für Endpunkte mit einer subjektiven Komponente als hoch eingestuft (siehe Abschnitt 2.8.5.2.4.2). Entsprechend kann dies bei der Bewertung des Zusatznutzens zu einer Herabstufung der Wahrscheinlichkeit führen (von Hinweis auf Anhaltspunkt).

2.8.5.2.8.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß / Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

Die Angaben des pU zum Zusatznutzen, einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß, und zu Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, befinden sich in Modul 4 D (Abschnitte 4.4.2, 4.4.3) des Dossiers.

Der pU beansprucht insgesamt einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen für die Kombination Dulaglutid in Kombination mit Insulin lispro (mit oder ohne Metformin) gegenüber Insulin glargin in Kombination mit Insulin lispro (mit oder ohne Metformin).

Dies begründet der pU mit den Vorteilen von Dulaglutid + Insulin lispro mit oder ohne Metformin hinsichtlich der Blutzuckerkontrolle, der Veränderungen des Körpergewichts und des BMI, dem Auftreten von Hypoglykämien und der Gesamtrate der SUE. Als nachteilige Effekte sieht der pU ein höheres Schadenspotenzial von Dulaglutid + Insulin lispro mit oder ohne Metformin hinsichtlich der Anzahl der Abbrüche wegen UE/Tod sowie hinsichtlich der Gastrointestinaltrakt betreffenden Ereignisse von besonderem Interesse. Aus Sicht des pU ergibt sich daraus jedoch insgesamt kein Hinweis auf ein höheres Schadenspotenzial, das eine Herabstufung des festgestellten Zusatznutzens rechtfertigen würde. Die Wahrscheinlichkeit der genannten Vor- und Nachteile stuft der pU jeweils als Hinweis ein.

Die Aussagen des pU zum Zusatznutzen in diesem Abschnitt beziehen sich sämtlich auf beide von ihm betrachteten Dulaglutid-Dosierungen (0,75 mg und 1,5 mg). Zudem beruhen seine Aussagen auf Studien mit Dulaglutid + Insulin lispro mit oder ohne Metformin, während die Fragestellung D (Dulaglutid + Insulin mit oder ohne OAD) auch Kombinationen mit langwirksamen Insulinen mit oder ohne OAD umfasst.

Abweichend vom pU wird für die vorliegende Nutzenbewertung die gesamte Fragestellung D (Dulaglutid + Insulin mit oder ohne OAD), auch in Kombinationen mit langwirksamen Insulinen mit oder ohne OAD, betrachtet. Für die Bewertung werden ausschließlich Ergebnisse aus dem Dulaglutidarm der AWARD-4-Studie mit einer Dosierung von 1,5 mg/Woche für die Bewertung berücksichtigt. Für jeden Endpunkt werden dabei Auswertungen über den jeweils längsten Zeitraum (auch nach Gabe der Notfallmedikation) herangezogen. Zudem wurde die Studie AWARD-4 für die vorliegende Nutzenbewertung als potenziell niedrig verzerrt beurteilt und das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene für Endpunkte mit einer subjektiven Komponente als hoch eingestuft. Dadurch ergibt sich

abweichend vom pU für einige der betrachteten Endpunkte eine Herabstufung der Wahrscheinlichkeit (von Hinweis auf Anhaltspunkt).

In der vorliegenden Nutzenbewertung ergibt sich zusammenfassend ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen von Dulaglutid in Kombination mit einem kurzwirksamen Insulin mit oder ohne Metformin im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie Metformin + Humaninsulin. Darüber hinaus ist für die Kombinationstherapie von Dulaglutid mit langwirksamen Insulinen mit oder ohne OAD, ein Zusatznutzen nicht belegt. Der pU legt für andere Kombinationen keine Daten vor.

Die aufgrund dieser Konsequenzen erstellte detaillierte Bewertung zum Ausmaß und zur Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Dulaglutid + Insulin mit oder ohne OAD ist Abschnitt 2.6.3 zu entnehmen.

2.8.5.2.9 Kommentar zur Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte

2.8.5.2.9.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

Im Dossier des pU wurden keine indirekten Vergleiche randomisierter kontrollierter Studien zur Beschreibung des Zusatznutzens von Dulaglutid in Kombination mit Insulin, mit oder ohne OAD gegenüber der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie eingesetzt.

2.8.5.2.9.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen

Im Dossier wurden keine nicht randomisierten vergleichenden Studien und weiteren Untersuchungen zur Beschreibung des Zusatznutzens von Dulaglutid in Kombination mit Insulin, mit oder ohne OAD gegenüber der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie herangezogen.

2.8.5.2.9.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen

Im Dossier wurde nicht beschrieben, dass valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen können.

2.8.5.2.9.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

Der pU präsentiert im Rahmen der Nutzenbewertung Ergebnisse zum Surrogatendpunkt HbA1c-Wert und leitet auch Aussagen zum Zusatznutzen auf Basis dieses Endpunkts ab.

Für die vorliegende Nutzenbewertung wird der HbA1c-Wert nicht als eigener relevanter Endpunkt, sondern ausschließlich zur Beurteilung von Ergebnissen zu Hypoglykämien herangezogen. Zur Begründung siehe Abschnitt 2.8.3.2.9.4.

3 Kosten der Therapie

3.1 Kommentar zur Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A-D, Abschnitt 3.2)

Die Angaben des pU zur Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen befinden sich in Modul 3 A-D (Abschnitt 3.2) des Dossiers.

3.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Die Erkrankung Diabetes mellitus Typ 2 ist vom pU nachvollziehbar dargestellt worden. Laut Fachinformation kann Dulaglutid bei erwachsenen Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 zur Verbesserung der Blutzuckerkontrolle angewendet werden. Dabei ist die Anwendung in der Monotherapie bei Patienten angezeigt, wenn Diät und Bewegung allein zur Blutzuckerkontrolle nicht ausreichen und Metformin aufgrund von Kontraindikationen oder Unverträglichkeit als ungeeignet erachtet wird. Dulaglutid kann auch mit anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln einschließlich Basalinsulin kombiniert werden, wenn diese zusammen mit Diät und Bewegung zur Blutzuckerkontrolle nicht ausreichen [13].

Der pU teilt die Zielpopulation in 4 Patientengruppen auf:

- I Dulaglutid-Monotherapie
- II Dulaglutid in Kombination mit Metformin
- III Dulaglutid in Kombination mit Metformin und Glimperid
- IV Kombination mit Insulin lispro mit oder ohne Metformin

Die Aufteilung des pU deckt nicht das gesamte Anwendungsgebiet ab. Sowohl für die Zweifach- als auch für die Mehrfachkombination sind weitere Arzneimittel mit Dulaglutid kombinierbar. Entsprechend der Fachinformation [13] ist bspw. eine Zweifach-Kombinationstherapie aus Dulaglutid und einem Sulfonylharnstoff nicht ausgeschlossen, die der pU aber vernachlässigt.

3.1.2 Therapeutischer Bedarf

Der pU beschreibt den therapeutischen Bedarf dahin gehend, dass Dulaglutid im Vergleich zu den anderen Arzneimitteln das Körpergewicht senkt und Hypoglykämien vermeidet. Zudem handelt es sich um eine einmal wöchentliche Therapie, die sich gut in den Alltag integrieren lässt.

3.1.3 GKV-Patienten in der Zielpopulation

Der pU erläutert, dass es nur eingeschränkt Daten zur Epidemiologie gibt. Er bezieht sich daher auf Angaben zur GKV-Zielpopulation aus Beschlüssen zu Antidiabetika des G-BA.

Tabelle 35: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation laut pU

Patientengruppe ^a	GKV-Zielpopulation im Beschluss des G-BA und im Dossier des pU	Quellen
Dulaglutid-Monotherapie	522 500	[38-41]
Dulaglutid in Kombination mit Metformin	634 600	[38-41]
Dulaglutid in Kombination mit Metformin und Sulfonylharnstoff	62 400	[38-42]
Dulaglutid in Kombination mit Insulin mit oder ohne Metformin	450 000–650 000	[38-41]
a: Kodierung des pU im Dossier G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU pharmazeutischer Unternehmer		

Bewertung des Vorgehens des pU

Das Vorgehen des pU ist grundsätzlich nachvollziehbar. Die vom pU angegebene Größe der GKV-Zielpopulation für die Patientengruppen I und IV ist in der Größenordnung plausibel.

Die Aufteilung des pU deckt jedoch nicht das gesamte Anwendungsgebiet ab. Es handelt sich um eine Unterschätzung, wenn man berücksichtigt, dass es weitere Zweifach- und Mehrfachkombinationen von Dulaglutid und blutzuckersenkenden Arzneimitteln gibt. Diese Unterschätzung kann mangels Angaben im Dossier nicht quantifiziert werden.

Die Fachinformation beinhaltet die Einschränkung, dass bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung die Gabe von Dulaglutid nicht empfohlen wird. Dies berücksichtigt der pU nicht, wobei es sich hier um einen geringen Anteil handelt.

Zukünftige Änderung der Anzahl der GKV-Patienten

Der pU geht davon aus, dass die Anzahl der Patienten in der Zielpopulation u. a. aufgrund Veränderungen der Altersstruktur der Bevölkerung in den nächsten Jahren zunimmt. Diese Einschätzung ist nachvollziehbar.

3.1.4 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Die Einschätzung zum Ausmaß und der Wahrscheinlichkeit eines Zusatznutzens ist Abschnitt 2.7 zu entnehmen.

3.2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung (Modul 3 A-D, Abschnitt 3.3)

Die Angaben des pU zu Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung befinden sich in Modul 3 A-D (Abschnitt 3.3) des Dossiers.

3.2.1 Behandlungsdauer

Für die Behandlungsdauer von Dulaglutid und der zweckmäßigen Vergleichstherapien geht der pU von einer kontinuierlichen Behandlung aus. Diese Angaben sind korrekt.

3.2.2 Verbrauch

Die Angaben des pU zum Verbrauch sind nachvollziehbar und plausibel und entsprechen den Fachinformationen. Ausgenommen ist die Angabe zum Verbrauch von Insulin in Kombination mit Dulaglutid. Der pU berücksichtigt bei der Berechnung der Kosten der Kombination Dulaglutid + Insulin (+ Metformin) einen Verbrauch von Insulin von 0,25 bis 0,5 I.E./kg/Tag. Eine Begründung für die Reduktion des Verbrauchs um die Hälfte fehlt. Zudem legt der pU als durchschnittliches Körpergewicht 75,6 kg aus dem Mikrozensus 2009 zugrunde. Das aktuelle Durchschnittsgewicht laut Mikrozensus 2013 beträgt 76,3 kg.

3.2.3 Kosten

Dulaglutid ist mit Stand vom 01.03.2015 erstmalig in der Lauer-Taxe abrufbar. Die Angaben des pU zu den Kosten der weiteren Arzneimittel entsprechen dem Stand der Lauer-Taxe vom 15.01.2015. Die Kosten für Metformin und Sulfonylharnstoff stellen eine Unterschätzung dar, da der pU nicht den Festbetrag und nicht den entsprechenden Herstellerrabatt nach §130 a SGB V berücksichtigt.

3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Der pU orientiert sich an den G-BA-Beschlüssen und gibt keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen für Metformin und Sulfonylharnstoff an. Die fachinformationsgetriebenen notwendigen GKV-Leistungen sind dennoch anzugeben.

Für Humaninsulin berücksichtigt der pU die Kosten für Lanzetten und Blutzuckerteststreifen.

Weiterhin müssten auf Grundlage der weiteren Interpretation der Fachinformation Kosten für Einmalnadeln, Blutzuckermessgerät und Stechhilfe sowie bei Humaninsulin Kosten für Insulinpens bzw. Kolbenspritzen veranschlagt werden. Die Kosten sind auf Grundlage des Dossiers nicht zu beziffern und werden daher nicht quantifiziert.

3.2.5 Jahrestherapiekosten

Die Jahrestherapiekosten pro Patient für Dulaglutid von 2045,16 € pro Patient sind nachvollziehbar und plausibel. Die Jahrestherapiekosten pro Patient für Metformin von 29,48 bis 88,45 € und Sulfonylharnstoff von 29,44 bis 130,51 € stellen eine Unterschätzung dar, da der pU nicht den Festbetrag sowie den entsprechenden Herstellerrabatt nach §130 a SGB V und die fachinformationsgetriebenen notwendigen GKV-Leistungen berücksichtigt. Die Angaben zu Humaninsulin von 201,64 € bis 403,29 € in der Größenordnung plausibel.

3.2.6 Versorgungsanteile

Der pU gibt an, dass aufgrund der Verordnungshöchstquote von 2,1 % auf Bundesebene für die GLP-1-Rezeptoragonisten für eine Monotherapie 3135 bis 12 540 Patienten, für die Zweifachkombination mit Metformin 3808 bis 15 230 Patienten, für die Kombination mit Metformin und Sulfonylharnstoff 374 bis 1498 Patienten und für die Kombination mit Insulin mit oder ohne Metformin 3900 bis 15 600 Patienten infrage kommen.

3.3 Konsequenzen für die Bewertung

Der pU orientiert sich an den G-BA-Beschlüssen und seine Angaben sind grundsätzlich nachvollziehbar. Die Aufteilung des pU deckt nicht das gesamte Anwendungsgebiet ab. Es handelt sich um eine Unterschätzung, wenn man berücksichtigt, dass es weitere Zweifach- und Mehrfachkombinationen von Dulaglutid und blutzuckersenkenden Arzneimitteln gibt. Diese Unterschätzung kann mangels Angaben im Dossier nicht quantifiziert werden. Die Fachinformation beinhaltet die Einschränkung, dass bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung die Gabe von Dulaglutid nicht empfohlen wird. Dies berücksichtigt der pU nicht, wobei es sich hier um einen geringen Anteil handelt.

Die Jahrestherapiekosten für Dulaglutid sind nachvollziehbar und plausibel. Die Angaben zu Humaninsulin sind in der Größenordnung plausibel. Die Jahrestherapiekosten für Metformin und Sulfonylharnstoff stellen eine Unterschätzung dar, da der pU nicht den Festbetrag sowie den entsprechenden Herstellerrabatt nach §130 a SGB V und die fachinformationsgetriebenen notwendigen GKV-Leistungen berücksichtigt.

4 Kommentare zu sonstigen Angaben im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers

4.1 Kommentar zur Zusammenfassung der Aussagen im Dossier (Modul 1)

Modul 1 stellt primär eine Zusammenfassung der Angaben aus anderen Modulen dar. Angaben zur Bewertung der Inhalte befinden sich in den Abschnitten 2.8, 3.1, 3.2, 4.2 und 4.3 sowie in Kapitel 5 dieses Dokuments.

4.2 Kommentar zu allgemeinen Angaben zum Arzneimittel und zu den zugelassenen Anwendungsgebieten (Modul 2)

Die allgemeinen Angaben des pU zum Arzneimittel und zugelassenen Anwendungsgebieten befinden sich in Modul 2 (Abschnitte 2.1 bis 2.4) des Dossiers.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

In Modul 2, Abschnitt 2.1.2 des Dossiers macht der pU Angaben zum Wirkmechanismus von Dulaglutid und anderen im Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimitteln, auch in Abgrenzung zueinander. Die Beschreibung ist ausreichend.

Zugelassene Anwendungsgebiete

In Modul 2, Abschnitt 2.2 stellt der pU den in Deutschland gültigen Zulassungsstatus hinreichend dar.

4.3 Kommentar zur qualitätsgesicherten Anwendung (Modul 3 A-D, Abschnitt 3.4)

Die Angaben des pU zur qualitätsgesicherten Anwendung befinden sich in Modul 3 A-D jeweils im Abschnitt 3.4 des Dossiers und sind jeweils identisch.

Die Angaben in den jeweiligen Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.4 sind im Abgleich mit den vorgeschriebenen Quellen (z. B. Fach- und Gebrauchsinformation, Risk-Management-Plan im EPAR) weitgehend umfassend. Die Hinweise zur Aufbewahrung (Abschnitt 6.4 der Fachinformation) und besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung sowie sonstige Hinweise zur Handhabung (Abschnitt 6.6 der Fachinformation) fehlen. In den Abschnitten 3.4.2 und 3.4.3 verweist der pU darauf, dass der EPAR keinen Annex IIb bzw. IV enthält und macht keine entsprechenden Angaben. In Abschnitt 3.4.4 werden die Angaben aus der Zusammenfassung des Risk-Management-Plans tabellarisch dargestellt. Die Symptome einer allergischen Reaktion auf Dulaglutid werden an dieser Stelle nicht beschrieben.

Darüber hinaus sind keine Mängel der qualitätsgesicherten Anwendung im Dossier festzustellen und es ergeben sich keine Konsequenzen für die Nutzenbewertung.

5 Zusammenfassung der Dossierbewertung

5.1 Zugelassene Anwendungsgebiete

Die Nutzenbewertung von Dulaglutid wurde gemäß Fachinformation [13] zur Behandlung von Erwachsenen mit Diabetes mellitus Typ 2 in den folgenden Indikationen durchgeführt:

Monotherapie: Sofern bei Patienten, für die die Einnahme von Metformin wegen Unverträglichkeit oder Kontraindikationen nicht angezeigt ist, durch Diät und Bewegung keine angemessene Blutzuckerkontrolle erreicht werden kann.

Kombinationstherapie: In Kombination mit anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln einschließlich Insulin, wenn durch diese zusammen mit Diät und Bewegung keine angemessene Blutzuckerkontrolle erreicht werden kann.

5.2 Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Aus den zugelassenen Anwendungsgebieten ergeben sich insgesamt 4 Fragestellungen (A-D). Das Ausmaß und die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Dulaglutid werden getrennt nach diesen 4 Fragestellungen in Tabelle 36 dargestellt.

Tabelle 36: Dulaglutid – Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens
A	Dulaglutid-Monotherapie, wenn Diät und Bewegung allein nicht zu einer ausreichenden Blutzuckerkontrolle führen bei Patienten, bei denen Metformin wegen Gegenanzeigen oder Unverträglichkeiten nicht geeignet ist	Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimperid)	Zusatznutzen nicht belegt
B	Dulaglutid + Metformin	Metformin + Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimperid^{a)} <i>(Hinweis: Wenn Metformin gemäß Fachinformation nicht geeignet ist, ist Humaninsulin als Therapieoption einzusetzen)</i>	Zusatznutzen nicht belegt
	Dulaglutid + ein anderes OAD als Metformin, wenn dieses, zusammen mit Diät und Bewegung, den Blutzucker nicht ausreichend kontrolliert		Zusatznutzen nicht belegt
C	Dulaglutid + 2 OAD, wenn diese, zusammen mit Diät und Bewegung, den Blutzucker nicht ausreichend kontrollieren	Metformin + Humaninsulin <i>(Hinweis: ggf. Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin gemäß Fachinformation unverträglich oder nicht ausreichend wirksam ist)</i>	Zusatznutzen nicht belegt
D	Dulaglutid + ein kurzwirksames Insulin mit oder ohne Metformin	Metformin + Humaninsulin <i>(Hinweis: ggf. Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin gemäß Fachinformation unverträglich oder nicht ausreichend wirksam ist)</i>	Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen
	Dulaglutid + ein langwirksames Insulin mit oder ohne OAD, wenn dieses, zusammen mit Diät und Bewegung, den Blutzucker nicht ausreichend kontrolliert		Zusatznutzen nicht belegt
a: Der pU wählt keine Alternative aus, legt aber Studien gegenüber Glimperid vor. Damit entspricht Glimperid der zweckmäßigen Vergleichstherapie und ist fett dargestellt OAD: orales Antidiabetikum; pU: pharmazeutischer Unternehmer			

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

5.3 Anzahl der Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Tabelle 37: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel) ^a	Bezeichnung der Patientengruppe	Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation ^b	Kommentar
Dulaglutid-Monotherapie	Monotherapie, wenn Diät und Bewegung allein nicht zu einer ausreichenden Blutzuckerkontrolle führen bei Patienten, bei denen Metformin wegen Gegenanzeigen oder Unverträglichkeiten nicht geeignet ist	522 500	Der pU orientiert sich an den G-BA-Beschlüssen und seine Angaben sind grundsätzlich nachvollziehbar. Die Aufteilung des pU deckt nicht das gesamte Anwendungsgebiet ab. Es handelt sich um eine Unterschätzung, wenn man berücksichtigt, dass es weitere Zweifach- und Mehrfachkombinationen von Dulaglutid und blutzuckersenkenden Arzneimitteln gibt. Diese Unterschätzung kann mangels Angaben im Dossier nicht quantifiziert werden. Die Fachinformation beinhaltet die Einschränkung, dass bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung die Gabe von Dulaglutid nicht empfohlen wird. Dies berücksichtigt der pU nicht, wobei es sich hier um einen geringen Anteil handelt.
Dulaglutid in Kombination mit Metformin	Zweifachkombinationstherapie mit einem OAD, wenn dieses, zusammen mit Diät und Bewegung, den Blutzucker nicht ausreichend kontrolliert	634 600	
Dulaglutid in Kombination mit Metformin und Glimepirid	Dreifachkombinationstherapie mit 2 OAD, wenn diese, zusammen mit Diät und Bewegung, den Blutzucker nicht ausreichend kontrollieren	62 400	
Dulaglutid in Kombination mit Insulin lispro mit oder ohne Metformin	Kombination mit Insulin, mit oder ohne OAD, wenn dieses zusammen mit Diät und Bewegung, den Blutzucker nicht ausreichend kontrolliert	450 000–650 000	
<p>a: Kodierung des pU im Dossier b: Angaben des pU GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>			

5.4 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Tabelle 38: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patient

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie) ^a	Bezeichnung der Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in € ^b	Kommentar	
Dulaglutid	Monotherapie, wenn Diät und Bewegung allein nicht zu einer ausreichenden Blutzuckerkontrolle führen bei Patienten, bei denen Metformin wegen Gegenanzeigen oder Unverträglichkeiten nicht geeignet ist	2045,16	Die Jahrestherapiekosten für Dulaglutid sind nachvollziehbar und plausibel. Die Jahrestherapiekosten für Metformin und Sulfonylharnstoff stellen eine Unterschätzung dar, da der pU die fachinformationsgetriebenen notwendigen GKV-Leistungen sowie den Festbetrag und den entsprechenden Herstellerrabatt nach §130 a SGB V nicht berücksichtigt. Die Jahrestherapiekosten von Humaninsulin sind aufgrund unklarer Angaben zum Verbrauch und zu den zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen nicht vollständig.	
Sulfonylharnstoff		29,44–130,51		
Dulaglutid + Metformin	Zweifachkombinationstherapie mit einem OAD, wenn dieses, zusammen mit Diät und Bewegung, den Blutzucker nicht ausreichend kontrolliert	1994,65–2053,62		
Metformin + Sulfonylharnstoff		58,92–218,96		
Dulaglutid + Metformin + Sulfonylharnstoff	Dreifachkombinationstherapie mit 2 OAD, wenn diese, zusammen mit Diät und Bewegung, den Blutzucker nicht ausreichend kontrollieren	2024,09–2184,13		
Humaninsulin (+ Metformin)		570,75–1308,94		
Dulaglutid + Insulin (+ Metformin)	Kombination mit Insulin, mit oder ohne OAD, wenn dieses zusammen mit Diät und Bewegung, den Blutzucker nicht ausreichend kontrolliert	2234,27–2870,83		
Humaninsulin (+ Metformin)		570,74–1308,95		
a: Kodierung des pU im Dossier b: Angaben des pU GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer				

5.5 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Nachfolgend werden die Angaben des pU aus Modul 1, Abschnitt 1.8 „Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung“ ohne weitere Anpassung präsentiert. Details zur Bewertung dieser Inhalte sind Abschnitt 4.3 zu entnehmen.

„Die Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung gelten für alle Anwendungsgebiete gleichermaßen.

Anforderungen an die Diagnostik, die Qualifikation der Ärzte und Ärztinnen, medizinischen Personals sowie an die Infrastruktur- und die Behandlungsdauer und Notwendigkeit von Überwachungsmaßnahmen

In der Fachinformation zu Dulaglutid werden keine Anforderungen an Diagnostik, Qualifikation der Ärzte/Ärztinnen und des medizinischen Personals sowie an Infrastruktur und Behandlungsdauer genannt. Es sind keine speziellen Überwachungsmaßnahmen notwendig. Die behandelnden Personen oder Einrichtungen müssen nicht für die Durchführung spezieller Not-fallmaßnahmen ausgerüstet sein.

Die Fachinformation zu Dulaglutid gibt folgende Hinweise:

Dosierung

Monotherapie (Anwendungsgebiet A): Die empfohlene Dosis beträgt 0,75 mg einmal wöchentlich.

Kombinationstherapien (Anwendungsgebiete B-D): Die empfohlene Dosis beträgt 1,5 mg einmal wöchentlich.

Bei möglicherweise gefährdeten Personen, wie Patienten ab 75 Jahren, kann eine Anfangsdosis von 0,75 mg einmal wöchentlich in Betracht gezogen werden.

Wird Dulaglutid zu einer bestehenden Metformin- oder Pioglitazon-Therapie hinzugefügt, kann die bisherige Dosierung von Metformin und/oder Pioglitazon beibehalten werden. Wenn es zu einer bestehenden Therapie mit SU oder prandialem Insulin hinzugefügt wird, kann eine Reduktion der SU- oder Insulindosis in Betracht gezogen werden, um das Hypoglykämierisiko zu senken.

Die Anwendung von Dulaglutid erfordert keine Blutglukoseselbstkontrolle durch den Patienten. Allerdings kann eine Eigenkontrolle durch den Patienten notwendig werden, um die Dosis des SU oder des prandialem Insulins anzupassen.

Ältere Patienten (> 65 Jahre)

Es ist keine Dosisanpassung in Abhängigkeit vom Alter erforderlich. Bei Patienten ab 75 Jahren ist die klinische Erfahrung allerdings sehr begrenzt, bei diesen Patienten kann eine Anfangsdosis von 0,75 mg einmal wöchentlich in Betracht gezogen werden.

Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion

Es ist keine Dosisanpassung bei Patienten mit leichter oder mäßiger Einschränkung der Nierenfunktion erforderlich. Es gibt nur sehr begrenzte Erfahrungen bei Patienten mit einer schweren Nierenfunktionsstörung (eGFR (estimated Glomerular Filtration Rate) < 30 mL/min/1,73 m²) oder einer terminalen Niereninsuffizienz. Die Anwendung von Dulaglutid wird bei diesen Patienten nicht empfohlen.

Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion

Es ist keine Dosisanpassung bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion erforderlich.

Kinder und Jugendliche

Die Unbedenklichkeit und Wirksamkeit von Dulaglutid bei Kindern und Jugendlichen im Alter unter 18 Jahren ist bisher noch nicht nachgewiesen. Es sind keine Daten verfügbar.

Art der Anwendung

Dulaglutid wird subkutan in Abdomen, Oberschenkel oder Oberarm injiziert. Es darf nicht intravenös oder intramuskulär gegeben werden. Die Dosis kann zu jeder beliebigen Tageszeit unabhängig von den Mahlzeiten gegeben werden. Falls eine Dosis versäumt wurde, sollte die Gabe so schnell wie möglich nachgeholt werden, vorausgesetzt dass die nächste reguläre Gabe nicht weniger als drei Tage (72 Stunden) später vorgesehen ist. Falls eine Dosis versäumt wurde und weniger als drei Tage bis zur nächsten regulären Gabe verbleiben, sollte die versäumte Dosis ausgelassen und die nächste Dosis zum nächsten vorgesehenen Termin verabreicht werden. In beiden Fällen können die Patienten anschließend mit der regelmäßigen, einmal wöchentlichen Gabe fortfahren. Wenn nötig, kann der Tag der wöchentlichen Gabe gewechselt werden, sofern die letzte Dosis mindestens drei Tage (72 Stunden) zurückliegt.

Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Dulaglutid darf nicht bei Patienten mit Typ 1 Diabetes mellitus oder zur Behandlung der diabetischen Ketoazidose angewendet werden.

Dieses Arzneimittel beinhaltet weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro 1,5 mg Dosis, d. h. im Wesentlichen „Natrium-frei“.

Schwere gastrointestinale Erkrankungen

Der Einsatz von GLP-1 Rezeptoragonisten kann mit gastrointestinalen Nebenwirkungen verbunden sein. Dulaglutid wurde bei Patienten mit schweren gastrointestinalen Erkrankungen, einschließlich schwerer Gastroparese, nicht untersucht, und wird daher bei diesen Patienten nicht empfohlen.

Pankreatitis

Der Einsatz von GLP-1 Rezeptoragonisten wurde mit dem Risiko einer akuten Pankreatitis assoziiert. Patienten sollten über die charakteristischen Symptome einer akuten Pankreatitis aufgeklärt werden: anhaltende, schwere Bauchschmerzen. Besteht Verdacht auf Pankreatitis, müssen Dulaglutid und andere möglicherweise verdächtige Arzneimittel abgesetzt werden. Ist die Diagnose der Pankreatitis bestätigt worden, darf die Behandlung mit Dulaglutid nicht wieder aufgenommen werden. Dulaglutid wurde bei Patienten mit einer Vorerkrankungsgeschichte mit Pankreatitis nicht untersucht, und sollte daher bei diesen Patienten mit Vorsicht angewendet werden.

Hypoglykämie

Patienten, die Dulaglutid in Kombination mit einem SU oder einem prandialen Insulin erhalten, könnten ein erhöhtes Hypoglykämierisiko haben. Dieses Hypoglykämierisiko kann durch eine Dosisreduktion des SU oder des Insulins verringert werden.

Eingeschränkte Nierenfunktion

Es gibt nur begrenzte therapeutische Erfahrungen bei Patienten mit einer schweren Nieren-funktionsstörung ($GFR < 30 \text{ mL/min/1,73 m}^2$). Dulaglutid sollte bei diesen Patienten mit Vor-sicht angewendet werden.

Nicht untersuchte Kombinationen

Dulaglutid wurde in der Kombination mit SU allein, Basalinsulin, DPP-4-Inhibitoren oder Natrium-Glucose Co-Transporter 2 (SGLT2)-Inhibitoren nicht untersucht.

Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Dulaglutid verursacht eine verzögerte Magenentleerung und hat damit potentiell Auswirkungen auf die Absorption von oral gegebener Begleitmedikation. Dulaglutid sollte bei Patienten, die Arzneimittel einnehmen, bei denen eine rasche gastrointestinale Absorption erwünscht ist, mit Vorsicht eingesetzt werden. Bei einigen Produkten mit verzögerter Freisetzung kann die Verlängerung der Freisetzung durch die längere Verbleibdauer im Magen zu einer leichten Erhöhung der Exposition führen.

Paracetamol

Nach der ersten Gabe von 1 und 3 mg Dulaglutid wurde der C_{max}-Wert (Spitzenplasmaspiegel) von Paracetamol um 36 % bzw. 50 % reduziert und der mediane t_{max}-Wert (Zeitpunkt des Auftretens des Spitzenplasmaspiegels) verzögerte sich um 3 bzw. 4 Stunden. Nach gleichzeitiger Gabe von bis zu 3 mg Dulaglutid im Steady State, gab es keine statistisch signifikanten Änderungen bzgl. AUC (Area under the Curve)(0-12), C_{max}, t_{max} von Paracetamol. Eine Dosisanpassung von Paracetamol ist nicht notwendig, wenn es zusammen mit Dulaglutid gegeben wird.

Atorvastatin

Eine gleichzeitige Verabreichung von Dulaglutid und Atorvastatin resultierte in einer Abnahme von bis zu 70 % beim C_{max} und 21 % beim AUC(0-∞) von Atorvastatin und seinem Hauptmetaboliten o-Hydroxyatorvastatin. Der mittlere t_{1/2} -Wert (Halbwertszeit) von Atorvastatin und o-Hydroxyatorvastatin war nach einer Gabe Dulaglutid um 17% bzw. 41 % erhöht. Diese Beobachtung ist klinisch nicht relevant. Eine Dosisanpassung von Atorvastatin ist nicht notwendig, wenn es zusammen mit Dulaglutid gegeben wird.

Digoxin

Nach Kombinationsgabe von Digoxin im Steady State und zwei aufeinander folgenden Dulaglutid-Injektionen waren Gesamt-Bioverfügbarkeit (AUC_T) und t_{max} von Digoxin unverändert; C_{max} war um bis zu 22 % reduziert. Es ist nicht zu erwarten, dass diese Änderung klinische Konsequenzen hat. Eine Dosisanpassung von Digoxin ist nicht erforderlich, wenn es zusammen mit Dulaglutid gegeben wird.

Antihypertensiva

Die Kombination von mehreren Dulaglutid-Injektionen mit Lisinopril im Steady State verursachte keine klinisch relevanten Änderungen von AUC oder C_{max} des Lisinopriels. Statistisch signifikante Verzögerungen der Lisinopril t_{max} von etwa 1 Stunde wurden an den Tagen 3 und 24 der Studie beobachtet. Als Dulaglutid und Metoprolol zusammen als Einzeldosen verabreicht wurden, erhöhten sich AUC und C_{max} von Metoprolol jeweils um 19 % und 32 %. t_{max} von Metoprolol wurde um 1 Stunde verzögert, diese Änderung war statistisch nicht signifikant; daher ist eine Dosisanpassung von Lisinopril oder Metoprolol nicht erforderlich, wenn diese zusammen mit Dulaglutid gegeben werden.

Warfarin

Nach Dulaglutidgabe bleibt die Bioverfügbarkeit von S-/R-Warfarin sowie C_{max} von R-Warfarin unverändert, C_{max} von S-Warfarin nimmt um 22 % ab. AUC_{INR} reduzierte sich um 2 %, dies ist wahrscheinlich nicht klinisch signifikant. Es gab keine Auswirkungen auf die maximale Internal Normalised Ratio Response (INR_{max}). Die International Normalised Ratio Response Zeit (tINR_{max}) war um 6 Stunden verzögert, konsistent mit den Verzögerungen für t_{max} von ca. 4 bzw. 6 Stunden für S- bzw. R-Warfarin. Diese

Änderungen waren klinisch nicht relevant. Eine Dosisanpassung von Warfarin ist nicht erforderlich, wenn es zusammen mit Dulaglutid gegeben wird.

Orale Kontrazeptiva

Die Verabreichung von Dulaglutid zusammen mit oralen Kontrazeptiva (Norgestimat 0,18 mg/Ethinylestradiol 0,025 mg) beeinflusste die Gesamtbioverfügbarkeit von Norelgestromin und Ethinylestradiol nicht. Eine statistisch signifikante Verringerung von C_{max} in Höhe von 26 % bzw. 13 % und eine Verzögerung von t_{max} von 2 bzw. 0,30 Stunden wurden für Norelgestromin bzw. Ethinylestradiol beobachtet. Diese Beobachtungen sind klinisch nicht relevant. Eine Dosisanpassung von oralen Kontrazeptiva ist nicht erforderlich, wenn diese zusammen mit Dulaglutid gegeben werden.

Metformin

Nach der Kombination mehrerer Dulaglutid-Injektionen mit Metformin (Zubereitung mit sofortiger Freisetzung) im Steady State stieg die Gesamtbioverfügbarkeit (AUC_τ) von Metformin um bis zu 15 % und C_{max} reduzierte sich um bis zu 12 %, ohne dass sich t_{max} veränderte. Diese Änderung war konsistent mit der durch Dulaglutid bedingten Verzögerung der Magenentleerung und innerhalb der pharmakokinetischen Variabilität von Metformin und daher klinisch nicht relevant. Eine Dosisanpassung von Metformin-Zubereitungen mit sofortiger Freisetzung wird nicht empfohlen, wenn diese zusammen mit Dulaglutid gegeben werden.

Sitagliptin

Die Bioverfügbarkeit von Sitagliptin blieb unverändert, wenn es zusammen mit einer Einzelinjektion von Dulaglutid gegeben wurde. Nach gemeinsamer Gabe zusammen mit zwei aufeinander folgenden Injektionen von Dulaglutid, verringerte sich AUC(0-τ) und C_{max} von Sitagliptin um 7,4 % bzw. 23,1 %. t_{max} von Sitagliptin verzögerte sich um etwa eine halbe Stunde nach gemeinsamer Gabe mit Dulaglutid im Vergleich zu alleiniger Gabe von Sitagliptin.

Sitagliptin kann über einen 24-stündigen Zeitraum eine bis zu 80 %ige Hemmung von DPP-4 verursachen. Die gleichzeitige Gabe von Dulaglutid und Sitagliptin erhöhte Bioverfügbarkeit und C_{max} von Dulaglutid um etwa 38 % bzw. 27 %, die mediane t_{max} verzögerte sich um etwa 24 Stunden. Daher besitzt Dulaglutid einen hohen Schutz gegen DPP-4-Inaktivierung. Die erhöhte Bioverfügbarkeit kann die Wirkung von Dulaglutid auf Blutzuckerspiegel erhöhen.

Schwangerschaft

Es gibt keine oder nur eine begrenzte Menge von Daten über die Anwendung von Dulaglutid bei schwangeren Frauen. Tierstudien haben Reproduktionstoxizität gezeigt. Daher wird die Anwendung von Dulaglutid während der Schwangerschaft nicht empfohlen.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Dulaglutid in die Muttermilch ausgeschieden wird. Ein Risiko für das Neugeborene/Kleinkind kann nicht ausgeschlossen werden. Dulaglutid darf von stillenden Müttern nicht angewendet werden.

Fertilität

Die Auswirkung von Dulaglutid auf die menschliche Fertilität ist nicht bekannt. Bei Ratten hatte eine Behandlung mit Dulaglutid keine direkte Wirkung auf Paarung oder Fertilität.

Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Dulaglutid hat vernachlässigbare Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Wenn es in Kombination mit einem SU oder einem prandialen Insulin gegeben wird, sollten Patienten angewiesen werden, Maßnahmen zur Vermeidung von Hypoglykämien bei der Teilnahme am Straßenverkehr oder während des Bedienens von Maschinen zu ergreifen.“

6 Literatur

1. Bundesministerium für Gesundheit. Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach § 130b SGB V (Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung - AM-NutzenV) [online]. 27.03.2014 [Zugriff: 29.08.2014]. URL: <http://www.gesetze-im-internet.de/bundesrecht/am-nutzenv/gesamt.pdf>.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. 19.11.2014 [Zugriff: 08.12.2014]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/62-492-938/VerfO_2014-06-19_iK-2014-11-19.pdf.
3. Aristo Pharma. Glimepirid Aristo 1 mg/2 mg/3 mg/4 mg/6 mg Tabletten: Fachinformation [online]. 04.2013. URL: <http://www.fachinfo.de>.
4. Ahren B, Johnson SL, Stewart M, Cirkel DT, Yang F, Perry C et al. HARMONY 3: 104-week randomized, double-blind, placebo- and active-controlled trial assessing the efficacy and safety of albiglutide compared with placebo, sitagliptin, and glimepiride in patients with type 2 diabetes taking metformin. *Diabetes Care* 2014; 37(8): 2141-2148.
5. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Albiglutid: Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A14-36 [online]. 23.12.2014 [Zugriff: 08.01.2015]. (IQWiG-Berichte; Band 268). URL: https://www.iqwig.de/download/A14-36_Albiglutid_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf.
6. Bucher HC, Guyatt GH, Griffith LE, Walter SD. The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Epidemiol* 1997; 50(6): 683-691.
7. Martín Andrés A, Silva Mato A. Choosing the optimal unconditioned test for comparing two independent proportions. *Computat Stat Data Anal* 1994; 17(5): 555-574.
8. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden: Version 4.2. Köln: IQWiG; 2015. URL: https://www.iqwig.de/download/IQWiG_Methoden_Version_4-2.pdf.
9. Eli Lilly and Company. A study in patients with type 2 diabetes mellitus (AWARD2): full text view [online]. In: *ClinicalTrials.gov*. 22.01.2013 [Zugriff: 03.12.2014]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01075282>.
10. Janka HU, Plewe G, Riddle MC, Kliebe-Frisch C, Schweitzer MA, Yki-Järvinen H. Comparison of basal insulin added to oral agents versus twice-daily premixed insulin as initial insulin therapy for type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2005; 28(2): 254-259.
11. Bundesärztekammer, Kassenärztliche Bundesvereinigung, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften. Nationale VersorgungsLeitlinie Therapie des Typ-2-Diabetes: Langfassung; Version 3 [online]. 04.2014 [Zugriff: 14.04.2015]. URL: <http://www.leitlinien.de/mdb/downloads/nvl/diabetes-mellitus/archiv/dm-therapie-1aufl-vers3-lang.pdf>.

12. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL); Anlage XII: Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V; Dapagliflozin/Metformin [online]. 07.08.2014 [Zugriff: 13.04.2015]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-2910/2014-08-07_AM-RL-XII_Dapagliflozin_Metformin_2014-02-15-D-097_TrG.pdf.
13. Lilly. Trulicity: Fachinformation [online]. 11.2014 [Zugriff: 13.04.2015]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
14. Arechavaleta R, Seck T, Chen Y, Krobot KJ, O'Neill EA, Duran L et al. Efficacy and safety of treatment with sitagliptin or glimepiride in patients with type 2 diabetes inadequately controlled on metformin monotherapy: a randomized, double-blind, non-inferiority trial. *Diabetes Obes Metab* 2011; 13(2): 160-168.
15. Nauck MA, Meininger G, Sheng D, Terranella L, Stein PP. Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, sitagliptin, compared with the sulfonylurea, glipizide, in patients with type 2 diabetes inadequately controlled on metformin alone: a randomized, double-blind, non-inferiority trial. *Diabetes Obes Metab* 2007; 9(2): 194-205.
16. Seck T, Nauck M, Sheng D, Sunga S, Davies MJ, Stein PP et al. Safety and efficacy of treatment with sitagliptin or glipizide in patients with type 2 diabetes inadequately controlled on metformin: a 2-year study. *Int J Clin Pract* 2010; 64(5): 562-576.
17. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Sitagliptin: Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A13-02 [online]. 27.06.2013 [Zugriff: 05.07.2013]. (IQWiG-Berichte; Band 175). URL: https://www.iqwig.de/download/A13-02_Sitagliptin_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf.
18. Nauck M, Frid A, Hermansen K, Shah NS, Tankova T, Mitha IH et al. Efficacy and safety comparison of liraglutide, glimepiride, and placebo, all in combination with metformin, in type 2 diabetes: the LEAD (liraglutide effect and action in diabetes)-2 study. *Diabetes Care* 2009; 32(1): 84-90.
19. Nauck M, Frid A, Hermansen K, Thomsen AB, During M, Shah N et al. Long-term efficacy and safety comparison of liraglutide, glimepiride and placebo, all in combination with metformin in type 2 diabetes: 2-year results from the LEAD-2 study. *Diabetes Obes Metab* 2013; 15(3): 204-212.
20. STADAPharm. Metformin STADA 1000 mg: Fachinformation [online]. 08.2011. URL: <http://www.fachinfo.de>.
21. Kelly TN, Bazzano LA, Fonseca VA, Thethi TK, Reynolds K, He J. Systematic review: glucose control and cardiovascular disease in type 2 diabetes. *Ann Intern Med* 2009; 151(6): 394-403.

22. Patel A, MacMahon S, Chalmers J, Neal B, Billot L, Woodward M et al. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008; 358(24): 2560-2572.
23. Stratton IM, Adler AI, Neil HA, Matthews DR, Manley SE, Cull CA et al. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. *BMJ* 2000; 321(7258): 405-412.
24. Ray KK, Seshasai SR, Wijesuriya S, Sivakumaran R, Nethercott S, Preiss D et al. Effect of intensive control of glucose on cardiovascular outcomes and death in patients with diabetes mellitus: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Lancet* 2009; 373(9677): 1765-1772.
25. Holman RR, Paul SK, Bethel MA, Matthews DR, Neil HA. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008; 359(15): 1577-1589.
26. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Saxagliptin/Metformin: Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A12-16 [online]. 13.02.2013 [Zugriff: 11.03.2013]. (IQWiG-Berichte; Band 152). URL: https://www.iqwig.de/download/A12-16_Saxagliptin_Metformin_Nutzenbewertung_35a_SGB_V.pdf.
27. European Medicines Agency. Guideline on clinical investigation of medicinal products in the treatment or prevention of diabetes mellitus [online]. 14.05.2012 [Zugriff: 13.04.2015]. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2012/06/WC500129256.pdf.
28. Sanofi. Insulin glargine combination therapies in type II diabetics (LAPTOP): full text view [online]. In: ClinicalTrials.gov. 25.09.2009 [Zugriff: 04.12.2014]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT00783744>.
29. Gerstein HC, Bosch J, Dagenais GR, Diaz R, Jung H, Maggioni AP et al. Basal insulin and cardiovascular and other outcomes in dysglycemia. *N Engl J Med* 2012; 367(4): 319-328.
30. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im G. Insulin degludec: Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A14-13 [online]. 30.07.2014 [Zugriff: 17.04.2015]. (IQWiG-Berichte; Band 230). URL: https://www.iqwig.de/download/A14-13_Insulin-degludec_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf.
31. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Langwirksame Insulinanaloga zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2: Abschlussbericht; Auftrag A05-03; Version 1.1 [online]. 26.02.2009 [Zugriff: 17.04.2015]. (IQWiG-Berichte; Band 42). URL: http://www.iqwig.de/download/A05-03_Abschlussbericht_Langwirksame_Insulinanaloga_bei_Diabetes_mellitus_Typ_2_V1.1.pdf.

32. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung eines Beschlusses zur Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL); Anlage IX: Festbetragsgruppenbildung und Anlage X: Aktualisierung von Vergleichsgrößen Humaninsulin und Analoga, Gruppe 1, 2 und 3 in Stufe 2 nach § 35 Absatz 1 SGB V; Anlage III: Übersicht der Verordnungseinschränkungen und –ausschlüsse Nummer 33 und 33a [online]. 21.02.2013 [Zugriff: 17.04.2015]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-2211/2013-02-21_AM-RL-IX-X_Aenderung-Humaninsulin-Analoga_TrG.pdf.
33. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Kurzwirksame Insulinaloga zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2: Abschlussbericht; Auftrag A05-04 [online]. 15.12.2005 [Zugriff: 17.04.2015]. (IQWiG-Berichte; Band 3). URL: http://www.iqwig.de/download/A05-04_Abschlussbericht_Kurzwirksame_Insulinaloga_bei_Typ_2_Diabetes_mellitus.pdf.
34. Cox DJ, Irvine A, Gonder-Frederick L, Nowacek G, Butterfield J. Fear of hypoglycemia: quantification, validation, and utilization. *Diabetes Care* 1987; 10(5): 617-621.
35. Hayes RP, DeLozier AM. Reliability, validity, and responsiveness of the impact of weight on self-perceptions questionnaire (IW-SP) in individuals with type 2 diabetes and obesity. *Diabetes Technol Ther* 2015; 17(3): 210-214.
36. Hayes RP, Schultz EM, Naegeli AN, Curtis BH. Test-retest, responsiveness, and minimal important change of the ability to perform physical activities of daily living questionnaire in individuals with type 2 diabetes and obesity. *Diabetes Technol Ther* 2012; 14(12): 1118-1125.
37. Stargardt T, Gonder-Frederick L, Krobot KJ, Alexander CM. Fear of hypoglycaemia: defining a minimum clinically important difference in patients with type 2 diabetes. *Health Qual Life Outcomes* 2009; 7: 91.
38. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL); Anlage XII: Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V; Vildagliptin [online]. 01.10.2013 [Zugriff: 06.03.2013]. URL: http://www.g-ba.de/downloads/39-261-1824/2013-10-01_AM-RL-XII_Vildagliptin_BAnz.pdf.
39. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL); Anlage XII: Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V; Sitagliptin [online]. 01.10.2013 [Zugriff: 06.03.2014]. URL: http://www.g-ba.de/downloads/39-261-1822/2013-10-01_AM-RL-XII_Sitagliptin_BAnz.pdf.
40. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL); Anlage XII: Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V; Saxagliptin [online]. 01.10.2013 [Zugriff: 06.03.2014]. URL: http://www.g-ba.de/downloads/39-261-1825/2013-10-01_AM-RL-XII_Saxagliptin_BAnz.pdf.

41. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL); Anlage XII: Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V; Linagliptin [online]. 21.02.2013 [Zugriff: 05.03.2014]. URL: http://www.g-ba.de/downloads/39-261-1654/2013-02-21_AM-RL-XII_Linagliptin_BAnz.pdf.

42. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL); Anlage XII: Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V; Lixisenatid [online]. 05.09.2013 [Zugriff: 05.03.2014]. URL: http://www.g-ba.de/downloads/39-261-1806/2013-09-05_AM-RL-XII_Lixisenatid_BAnz.pdf.

Anhang A – Ergebnisse zu Nebenwirkungen (Fragestellung B)

Tabelle 39: Häufige UE ($\geq 5\%$ in mindestens einem Studienarm) – RCT, indirekter Vergleich: Dulaglutid bzw. Glimpepid + Metformin vs. Sitagliptin + Metformin (Fragestellung B)

Studie SOC PT	Patienten mit Ereignis n (%)	
	Dulaglutid (1,5) ^a N = 304	Sitagliptin ^a N = 315
Studie mit Dulaglutid		
AWARD-5		
Gesamtrate	260 (85,5)	243 (77,1)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	138 (45,4)	133 (42,2)
Nasopharyngitis	43 (14,1)	47 (14,9)
Infektion der oberen Atemwege	22 (7,2)	21 (6,7)
Harnwegsinfektion	21 (6,9)	19 (6,0)
Grippe	16 (5,3)	14 (4,4)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	139 (45,7)	94 (29,8)
Übelkeit	53 (17,4)	22 (7,0)
Erbrechen	41 (13,5)	11 (3,5)
Diarrhö	50 (16,4)	18 (5,7)
Abdominalschmerz	21 (6,9)	11 (3,5)
Dyspepsie	18 (5,9)	16 (5,1)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	80 (26,3)	91 (28,9)
Hyperglykämie	30 (9,9)	50 (15,9)
Appetit vermindert	29 (9,5)	11 (3,5)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	69 (22,7)	78 (24,8)
Rückenschmerzen	21 (6,9)	19 (6,0)
Erkrankungen des Nervensystems	56 (18,4)	58 (18,4)
Kopfschmerz	29 (9,5)	26 (8,3)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	44 (14,5)	49 (15,6)
Untersuchungen	39 (12,8)	39 (12,4)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	34 (11,2)	47 (14,9)
Husten	19 (6,3)	17 (5,4)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	28 (9,2)	32 (10,2)

(Fortsetzung)

Tabelle 39: Häufige UE ($\geq 5\%$ in mindestens einem Studienarm) – RCT, indirekter Vergleich: Dulaglutid bzw. Glimperid + Metformin vs. Sitagliptin + Metformin (Fragestellung B) (Fortsetzung)

Studie SOC PT	Patienten mit Ereignis n (%)	
	Dulaglutid (1,5) ^a N = 304	Sitagliptin ^a N = 315
Studie mit Dulaglutid		
AWARD-5		
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	26 (8,6)	20 (6,3)
Gefäßerkrankungen	19 (6,3)	16 (5,1)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	19 (6,3)	18 (5,7)
Herzerkrankungen	17 (5,6)	15 (4,8)
Psychiatrische Erkrankungen	20 (6,6)	17 (5,4)
Augenerkrankungen	14 (4,6)	19 (6,0)
a: + Metformin N: Anzahl Patienten in der Auswertung; n: Anzahl Patienten mit Ereignis (mindestens einem); PT: Preferred Term (bevorzugte Benennung); RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: System Organ Class (Systemorganklasse); vs.: versus		

Tabelle 40: Häufige SUE (≥ 1 % in mindestens einem Studienarm) – RCT, indirekter Vergleich: Dulaglutid bzw. Glimperid + Metformin vs. Sitagliptin + Metformin (Fragestellung B)

Studie	Patienten mit Ereignis n (%)	
	Dulaglutid (1,5) ^a N = 304	Sitagliptin ^a N = 315
Studie mit Dulaglutid		
AWARD-5		
Gesamtrate	36 (11,8)	32 (10,2)
Herzerkrankungen	6 (2,0)	4 (1,3)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	4 (1,3)	4 (1,3)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	3 (1,0)	4 (1,3)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	7 (2,3)	5 (1,6)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	3 (1,0)	5 (1,6)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	3 (1,0)	2 (0,6)
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	5 (1,6)	5 (1,6)
Erkrankungen des Nervensystems	3 (1,0)	1 (0,3)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	5 (1,6)	0 (0)
a: + Metformin N: Anzahl Patienten in der Auswertung; n: Anzahl Patienten mit Ereignis (mindestens einem); RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: System Organ Class (Systemorganklasse); vs.: versus		

Tabelle 41: Häufige Abbrüche wegen UE (≥ 1 % in mindestens einem Studienarm) – RCT, indirekter Vergleich: Dulaglutid bzw. Glimperid + Metformin vs. Sitagliptin + Metformin (Fragestellung B)

Studie PT	Patienten mit Ereignis n (%)	
	Dulaglutid (1,5) ^a N = 304	Sitagliptin ^a N = 315
Studie mit Dulaglutid		
AWARD-5		
Gesamtrate	64 (21,1)	67 (21,3)
Hyperglykämie	28 (9,2)	44 (14,0)
Übelkeit	9 (3,0)	0 (0)
glykolisiertes Hämoglobin	1 (0,3)	3 (1,0)
a: + Metformin N: Anzahl Patienten in der Auswertung; n: Anzahl Patienten mit Ereignis (mindestens einem); PT: Preferred Term (bevorzugte Benennung); RCT: randomisierte kontrollierte Studie; vs.: versus		

Anhang B – Ergebnisse zu Nebenwirkungen (Fragestellung D)

Tabelle 42: Häufige UE ($\geq 5\%$ in mindestens einem Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Dulaglutid + Insulin lispro mit oder ohne Metformin vs. Insulin glargin + Insulin lispro mit oder ohne Metformin (Fragestellung D)

Studie	Patienten mit Ereignis n (%)	
	Dulaglutid (1,5 mg) ^a N = 295	Insulin glargin ^a N = 296
AWARD-4		
Gesamtrate	223 (75,6)	211 (71,3)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	95 (32,2)	123 (41,6)
Nasopharyngitis	22 (7,5)	33 (11,1)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	142 (48,1)	54 (18,2)
Übelkeit	76 (25,8)	10 (3,4)
Erbrechen	36 (12,2)	5 (1,7)
Diarrhö	50 (16,9)	18 (6,1)
Dyspepsie	27 (9,2)	1 (0,3)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	60 (20,3)	62 (20,9)
Arthralgie	8 (2,7)	16 (5,4)
Erkrankungen des Nervensystems	42 (14,2)	45 (15,2)
Kopfschmerz	18 (6,1)	20 (6,8)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	60 (20,3)	31 (10,5)
Appetit vermindert	27 (9,2)	0 (0)
Hypoglykämie	10 (3,4)	15 (5,1)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	36 (12,2)	39 (13,2)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	25 (8,5)	35 (11,8)
Untersuchungen	24 (8,1)	30 (10,1)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	17 (5,8)	28 (9,5)
Herzkrankungen	19 (6,4)	24 (8,1)
Gefäßerkrankungen	15 (5,1)	29 (9,8)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	14 (4,7)	19 (6,4)
Augenerkrankungen	11 (3,7)	18 (6,1)
Chirurgische und medizinische Eingriffe	19 (6,4)	18 (6,1)

(Fortsetzung)

Tabelle 42: Häufige UE (≥ 5 % in mindestens einem Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Dulaglutid + Insulin lispro mit oder ohne Metformin vs. Insulin glargin + Insulin lispro mit oder ohne Metformin (Fragestellung D) (Fortsetzung)

Studie	Patienten mit Ereignis n (%)	
	Dulaglutid (1,5 mg) ^a N = 295	Insulin glargin ^a N = 296
AWARD-4		
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	17 (5,8)	11 (3,7)
Psychiatrische Erkrankungen	16 (5,4)	10 (3,4)
a: + Insulin lispro mit oder ohne Metformin N: Anzahl Patienten in der Auswertung; n: Anzahl Patienten mit Ereignis (mindestens einem); PT: Preferred Term (bevorzugte Benennung); RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: System Organ Class (Systemorganklasse); vs.: versus		

Tabelle 43: Häufige SUE (≥ 1 % in mindestens einem Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Dulaglutid + Insulin lispro mit oder ohne Metformin vs. Insulin glargin + Insulin lispro mit oder ohne Metformin (Fragestellung D)

Studie	Patienten mit Ereignis n (%)	
	Dulaglutid (1,5 mg) ^a N = 295	Insulin glargin ^a N = 296
AWARD-4		
Gesamtrate	27 (9,2)	54 (18,2)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	11 (3,7)	15 (5,1)
Hypoglykämie	10 (3,4)	15 (5,1)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	3 (1,0)	8 (2,7)
Herzerkrankungen	6 (2,0)	13 (4,4)
Angina Pectoris	1 (0,3)	3 (1,0)
koronare Herzerkrankung	1 (0,3)	3 (1,0)
Erkrankungen des Nervensystems	3 (1,0)	4 (1,4)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	3 (1,0)	5 (1,7)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	3 (1,0)	1 (0,3)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	1 (0,3)	4 (1,4)
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	1 (0,3)	3 (1,0)
Gefäßerkrankungen	2 (0,7)	3 (1,0)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	0 (0)	3 (1,0)
a: + Insulin lispro mit oder ohne Metformin		
N: Anzahl Patienten in der Auswertung; n: Anzahl Patienten mit Ereignis (mindestens einem); PT: Preferred Term (bevorzugte Benennung); RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: System Organ Class (Systemorganklasse); vs.: versus		

Tabelle 44: Häufige Abbrüche wegen UE (≥ 1 % in mindestens einem Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Dulaglutid + Insulin lispro mit oder ohne Metformin vs. Insulin glargin + Insulin lispro mit oder ohne Metformin (Fragestellung D)

Studie	Patienten mit Ereignis n (%)	
	Dulaglutid (1,5 mg) ^a N = 295	Insulin glargin ^a N = 296
AWARD-4		
Gesamtrate	31 (10,5)	9 (3,0)
Übelkeit	8 (2,7)	0 (0)
Dyspepsie	3 (1,0)	0 (0)

a: + Insulin lispro mit oder ohne Metformin
N: Anzahl Patienten in der Auswertung; n: Anzahl Patienten mit Ereignis (mindestens einem); PT: Preferred Term (bevorzugte Benennung); RCT: randomisierte kontrollierte Studie; vs.: versus

Anhang C – Darlegung potenzieller Interessenkonflikte (externe Sachverständige sowie Patientinnen und Patienten bzw. Patientenorganisationen)

Externe Sachverständige

Diese Dossierbewertung wurde unter Einbindung externer Sachverständiger (einer medizinisch-fachlichen Beraterin / eines medizinisch-fachlichen Beraters) erstellt. Medizinisch-fachliche Berater/-innen, die wissenschaftliche Forschungsaufträge für das Institut bearbeiten, haben gemäß § 139b Abs. 3 Nr. 2 SGB V „alle Beziehungen zu Interessenverbänden, Auftragsinstituten, insbesondere der pharmazeutischen Industrie und der Medizinprodukteindustrie, einschließlich Art und Höhe von Zuwendungen“ offenzulegen. Das Institut hat von der Beraterin / dem Berater ein ausgefülltes Formular „Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte“ erhalten. Die Angaben wurden durch das speziell für die Beurteilung der Interessenkonflikte eingerichtete Gremium des Instituts bewertet. Es wurden keine Interessenkonflikte festgestellt, die die fachliche Unabhängigkeit im Hinblick auf eine Bearbeitung des vorliegenden Auftrags gefährden. Im Folgenden sind die Angaben zu Beziehungen zusammengefasst. Alle Informationen beruhen auf Selbstangaben der einzelnen Personen anhand des „Formblatts zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte – Version ‚frühe Nutzenbewertung‘“. Das Formblatt ist unter www.iqwig.de abrufbar. Die in diesem Formblatt verwendeten Fragen befinden sich im Anschluss an diese Zusammenfassung.

Name	Frage 1	Frage 2 / Ergänzende Frage	Frage 3 / Ergänzende Frage	Frage 4 / Ergänzende Frage	Frage 5	Frage 6
Barthel, Andreas	ja	ja / nein	nein / nein	nein / ja	ja	nein

Eingebundene Patientinnen und Patienten bzw. Patientenorganisationen

Im Folgenden sind die potenziellen Interessenkonflikte der eingebundenen Patientinnen und Patienten bzw. Patientenorganisationen dargestellt. Alle Informationen beruhen auf Selbstangaben der einzelnen Personen anhand des „Formblatts zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte – Version ‚frühe Nutzenbewertung‘“. Das Formblatt ist unter www.iqwig.de abrufbar. Die in diesem Formblatt verwendeten Fragen befinden sich im Anschluss an diese Zusammenfassung.

Name; Institution	Frage 1	Frage 2 / Ergänzende Frage	Frage 3 / Ergänzende Frage	Frage 4 / Ergänzende Frage	Frage 5	Frage 6
Sabine Westermann; Deutscher Diabetiker Bund e. V.	nein	nein / nein	ja / nein	ja / nein	nein	nein

Im „Formblatt zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte – Version ‚frühe Nutzenbewertung‘“ wurden folgende Fragen gestellt:

Frage 1: Sind oder waren Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor angestellt bei einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere bei einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband?

Frage 2: Beraten Sie oder haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor ein Unternehmen, eine Institution oder einen Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere ein pharmazeutisches Unternehmen, einen Hersteller von Medizinprodukten oder einen industriellen Interessenverband, direkt oder indirekt beraten?

Ergänzende Frage zu Frage 2: Haben Sie darüber hinaus das von der Nutzenbewertung betroffene Unternehmen jemals im Zusammenhang mit der präklinischen oder klinischen Entwicklung des zu bewertenden Arzneimittels, direkt oder indirekt beraten?

Frage 3: Haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor direkt oder indirekt von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband, Honorare erhalten für Vorträge, Stellungnahmen oder Artikel?

Ergänzende Frage zu Frage 3: Haben Sie darüber hinaus von dem von der Nutzenbewertung betroffenen Unternehmen jemals im Zusammenhang mit der präklinischen oder klinischen Entwicklung des zu bewertenden Produkts Honorare erhalten für Vorträge, Stellungnahmen oder Artikel?

Frage 4: Haben Sie und / oder hat die Einrichtung², die Sie vertreten, abseits einer Anstellung oder Beratungstätigkeit innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband, finanzielle Unterstützung für Forschungsaktivitäten, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen erhalten?

Ergänzende Frage zu Frage 4: Haben Sie darüber hinaus persönlich abseits einer Anstellung oder Beratungstätigkeit jemals von dem von der Nutzenbewertung betroffenen Unternehmen im Zusammenhang mit der präklinischen oder klinischen Entwicklung des zu bewertenden Produkts finanzielle Unterstützung für Forschungsaktivitäten, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen erhalten?

² Sofern Sie in einer ausgedehnten Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, zum Beispiel Klinikabteilung, Forschungsgruppe etc.

Frage 5: Haben Sie und / oder hat die Einrichtung², bei der Sie angestellt sind bzw. die Sie vertreten, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor sonstige finanzielle oder geldwerte Zuwendungen (z. B. Ausrüstung, Personal, Unterstützung bei der Ausrichtung einer Veranstaltung, Übernahme von Reisekosten oder Teilnahmegebühren ohne wissenschaftliche Gegenleistung) erhalten von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere von einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband?

Frage 6: Besitzen Sie Aktien, Optionsscheine oder sonstige Geschäftsanteile eines Unternehmens oder einer anderweitigen Institution, insbesondere von einem pharmazeutischen Unternehmen oder einem Hersteller von Medizinprodukten? Besitzen Sie Anteile eines „Branchenfonds“, der auf pharmazeutische Unternehmen oder Hersteller von Medizinprodukten ausgerichtet ist?